Über β-substituierte Äthylamine und ihre Verwendung zu Alkaloid-synthesen unter physiologischen Bedingungen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
ZU FRANKFURT AM MAIN

vorgelegt von

Liese Baerwald
aus Frankfurt am Main

1936

Dissertationsdruckerei von F. W. Kalbfleisch in Gelnhausen.

Referent : Dozent Dr. G. Hahn.

Korreferent : Professor Dr. W. Borsche.

Tag der mündlichen Prüfung : 18. November 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters.

Inhalt.

I. Das Aufbauprinzip der Isochinoline und anderer Alkaloide.

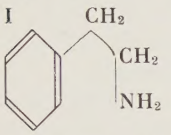
II. Versuche, auf dem von der Natur vorgezeichneten Weg Alkaloide zu synthetisieren.
  a) chemisch.
  b) physiologisch.

III. Darstellung der zur Kondensation notwendigen Stoffe.
  a) β-Phenyl-äthylamine.
  b) Oxy-phenylacetaldehyde.

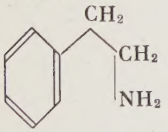
IV. Kondensationsversuche unter physiologischen Bedingungen.
  a) die Bedeutung des Tryptamins in der Natur.
  b) Tryptamin und Aldehyde.
  c) Tryptamin und α-Ketonsäuren.

Vergleicht man die Konstitution der zahlreichen natürlichen Isochinolin-Alkaloide und stellt Betrachtungen über ihre Biosynthese auf, so gelangt man zur Ansicht, daß das β-Phenyläthylamin (I) und die von ihm abgeleiteten Oxy-phenyl-äthylamine den gemeinsamen Grundbaustein aller dieser Naturstoffe darstellen. Die Herkunft dieser Amine aus dem Alanin steht auf Grund bekannter biochemischer Vorgänge fest. Ihre weitere Umwandlung zu den Isochinolin-Alkaloiden kann nur so erfolgen, daß sich die Amine mit Formaldehyd, Acetaldehyd, Phenyl-acetaldehyd kondensieren, in einer Weise, wie das in der folgenden Zusammenstellung am Beispiel des β-Phenyläthylamins erläutert ist. Auf diese Weise entstehen die Typen (II), (III), (IV), die man in der Tat auch in der Natur in Gestalt der genannten Vertreter gefunden hat. Durch sekundäre Umwandlung dieser primär entstandenen Produkte, zum Beispiel durch erneute Kondensation mit Formaldehyd, können dann die Typen des Chelidonins u. a. (V) zustande kommen, ferner kann sich durch Ringschluß zum Phenanthrenskelett das Amorphin (VI) bilden. Es kann aber auch der komplizierte Bau des Morphins (VII) entstehen.

I



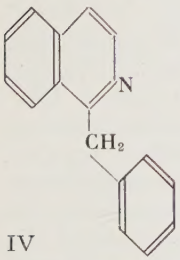
Phenyl-äthylamin
Mezkalin



+ CH_2O
Anhalamin
II

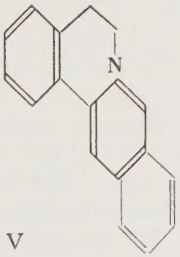
+ CH_3CHO
Anhalonin
Anhalonidin
Pelotin
Lophophorin
III

IV



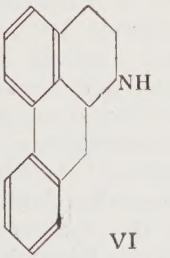
+ $C_6H_5CH_2CHO$
Papaverin
Laudanosin
Narcein
Narcotin

V

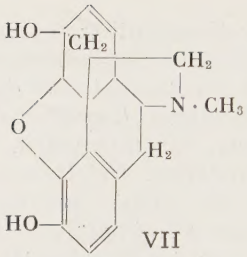


+ $C_6H_5CH_2CHO$ + CH_2O
Chelidonin
Berberin
Corydalin
Kryptopin
Protopin

VI



+ $C_6H_5CH_2CHO$
Apomorphin
Glaucin



VII

Morphin

Diese Ansicht der Biogenese von Alkaloiden ist, soweit sie die Benzyl-isochinoline betrifft, bereits 1910 von Winterstein und Trier (1) formuliert worden und auch von Robinson in seiner bekannten Arbeit über die phytochemische Synthese gewisser Alkaloide (2) übernommen worden. Alle in ihrer Konstitution bekannten Isochinolin-Alkaloide lassen sich in dieses Entstehungsschema einordnen, und Barger (3) hat erst vor kurzem in einer Uebersicht über die Isochinolin-Alkaloide diese Annahme über ihre Bildungsweise als die Ansicht bezeichnet, über welche allgemeine Uebereinstimmung herrscht. Über die Entstehung der Isochinolin-Alkaloide hinaus stellt Robinson (4) auch theoretische Betrachtungen zur Biosynthese anderer Alkaloid-Systeme an. Er geht dabei von der Feststellung aus, daß Formaldehyd und Ammoniak stets in den Pflanzen vorhanden sind und nimmt weiterhin an, daß ihr starke Oxydations- und Reduktionsmittel zur Verfügung stehen. Der Aufbau von —C—C-Ketten soll, nach Robinsons Ansicht, prinzipiell nach zwei Weisen erfolgen können: erstens kann Aldolkondensation stattfinden, zweitens kann sich die Carbinolamin-Gruppierung $>C(OH)—N<$ kondensieren mit Stoffen, die die Gruppierung $>CH—CO—$ enthalten. Mit diesen einfachen Reaktionen sucht er auszukommen. Als Grundbaustein sieht er Aminosäuren bzw. die daraus durch CO_2-Abspaltung entstandenen Amine an und Abbauprodukte von Kohlehydraten. Darunter scheinen ihm die wichtigsten Aceton und Aceton-dicarbonsäure, und zur Stütze dieser Hypothese kann angeführt werden, daß Seekamp (5) gefunden hat, daß bei der photochemischen Zersetzung einer 5%igen Citronensäurelösung bei Anwesenheit von Uranoxyd Aceton entsteht. Als Zwischenprodukt wird dabei die Aceton-dicarbonsäure angenommen. v. Lippmann (6) beobachtete das Auftreten von Aceton-dicarbonsäure beim Zerfall von Calcium-trisaccharat.

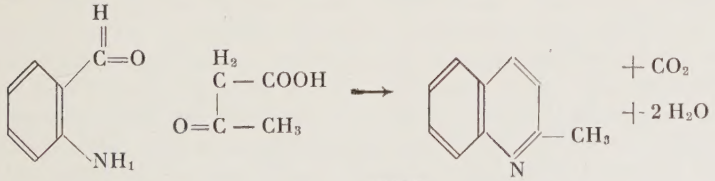
Alle diese theoretischen Betrachtungen über die Alkaloidentstehung haben der synthetischen organischen Chemie starke

Anregungen gegeben. Die ersten Versuche, Isochinolin-alkaloide auf dem von der Natur vorgezeichneten Wege zu gewinnen, unternahmen Pictet u. Spengler im Jahre 1911 (7). Sie kondensierten Phenyl-äthylamin mit Formaldehyd und gelangten zum Tetrahydro-isochinolin (II). Ferner kondensierten sie Phenyl-alanin und Tyrosin ebenfalls mit Formaldehyd und erhielten die entsprechenden Tetrahydro-isochinolin-carbonsäuren.

Dagegen gelang es nicht sofort, die wesentlich schwerer zugänglichen und empfindlicheren Oxy-phenylacetaldehyde in gleicher Weise zu kondensieren. Erst Späth u. Berger (8) konnten Homo-veratrylamin und Homo-veratrumaldehyd zu Tetrahydropapaverin kondensieren.

Das als natürlich angenommene Aufbauprinzip und der tatsächliche Verlauf der Biogenese dieser Klasse von Naturstoffen ist jedoch dann erst bewiesen, wenn man, wie Freundlich gesagt hat, „organische Chemie unter biologischen Bedingungen" (9) treibt. Auch Mannich (10) erhebt die Forderung, von einfachen Grundstoffen aus mit Hilfe m i l d e r chemischer Prozesse zu den komplizierten Pflanzenbasen zu gelangen.

Nach Schöpf (11) gibt es verschiedene Arten von Biogenesen. Entweder spielen Fermente eine Rolle, dann kann man diese Synthesen nur in vitro nachahmen, wenn man die entsprechenden Fermente hinzufügt, oder aber der Vorgang spielt sich ohne Mitwirkung eines Fermentes ab. Dann hat man sich den Verlauf so vorzustellen, daß Verbindungen auftreten, die so reaktionsfähig sind, daß sie bei ihrem Zusammentreffen in der Zelle spontan zu den Endprodukten zusammentreten. Derartige Vorgänge sind dem Modellversuch ohne weiteres zugänglich. Verschiedene Ansätze zu solchen Versuchen sind schon gemacht worden. So konnten Schöpf u. Lehmann (12) zeigen, daß das in der Angosturarinde vorkommende Chinaldin (VIII) unter physiologischen Bedingungen aus o-Amino-benzaldehyd und Acetessigsäure entsteht.

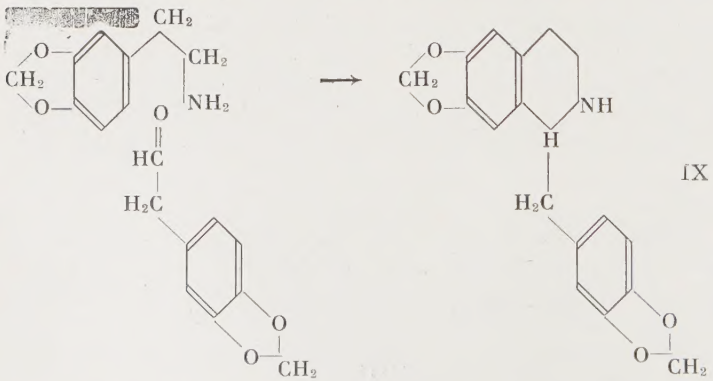


VIII

Ferner gelang es denselben Autoren (13), das Tropinon, das als Zwischenstufe bei der Biogenese der Tropa-alkaloide angenommen wird, unter physiologischen Bedingungen in guten Ausbeuten

aus Bernsteinsäure-dialdehyd, Methylamin-chlorhydrat und Aceton-dicarbonsäure zu erhalten. Zwar hatte Robinson (14) bereits denselben Versuch unternommen und auch Tropinon erhalten, doch arbeitete er in stark alkalischem Medium, was nicht den geforderten physiologischen Bedingungen entspricht, außerdem kam er zur Tropinon-dicarbonsäure, die er erst in saurer Lösung durch Erhitzen decarboxylieren konnte. Bei den Versuchen von Schöpf geht dagegen die CO_2-Abspaltung gleichzeitig mit der Kondensation vor sich. Ebenso wie das Tropinon erhielt Schöpf das Pseudo-pelleterin aus Glutarsäure-dialdehyd, Methylamin-chlorhydrat, und Aceton-dicarbonsäure.

Auch in der Reihe der Isochinolin-alkaloide wurden von Schöpf u. Bayerle (15) synthetische Versuche unter physiologischen Bedingungen vorgenommen. Sie stellten fest, daß die Kondensation von 3.4-Dioxy-phenyläthylamin mit Acetaldehyd bei p_H=5 und einer Temperatur von 25° innerhalb von 3 Tagen in guter Ausbeute verläuft. In dieser Abhandlung betont Schöpf erneut die Robinson'sche Ansicht, daß nur solche Oxy-phenyläthylamine, bei denen das am Ringschluß beteiligte Wasserstoffatom durch die freie para-ständige OH-Gruppe aktiviert ist, für die Biosynthese der Isochinolin-alkaloide in Frage kommen. Hahn u. Schales (16) konnten kurz darauf zeigen, daß aber auch dann Kondensation eintritt, wenn die OH-Gruppe verätherte ist. Es gelang ihnen, Homo-piperonylamin mit Homo-piperonal unter physiologischen Bedingungen zu kondensieren und so ein Analogon zu Tetrahydro-papaverin zu erhalten: (IX)



IX

Zwar haben Späth u. Berger (8) bereits das Tetrahydro-papaverin dargestellt aus Homo-veratrylamin und Homo-veratrum-aldehyd. Doch benutzten sie zum Ringschluß der Schiff'schen Base rau-

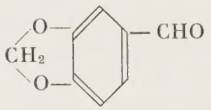
chende Salzsäure, und sie arbeiteten bei Wasserbadtemperatur. Sie erheben Einspruch gegen die Veröffentlichung von Hahn u. Schales (17) und behaupten, diese sei eine Wiederholung ihrer eigenen Arbeiten, für die sie Prioritätsrechte beanspruchen. Indessen handelt es sich um den ganz analogen Fall zu der erwähnten Tropinon-synthese. Was Robinson unter normalen chemischen Bedingungen durchgeführt hat, hat Schöpf unter sogenannten „physiologischen" wiederholt und damit gezeigt, daß diese Kondensation im Zellgeschehen möglich ist. Ebenso geht erst aus den unter physiologischen Bedingungen ausgeführten Versuchen von Hahn u. Schales hervor, daß die Kondensation von Phenyl-äthylamin mit Aldehyden zellmöglich ist.

Voraussetzung für diese Kondensationsversuche ist, daß man einerseits ergiebige Darstellungsverfahren für die Oxy-phenyl-äthylamine, andererseits für die zur Kondensation benötigten Aldehyde kennt.

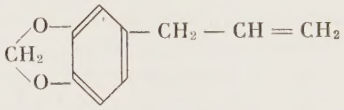
Zur Lösung des ersten Problems gibt es sehr viele Methoden. Eine Zusammenstellung findet sich bei Hahn u. Waßmuth (18). Ich will mich hier darauf beschränken, nur vier Darstellungsweisen genauer anzugeben, die mir deshalb als die Günstigsten erscheinen, weil sie bei kürzestem Weg die besten Ausbeuten liefern.

Man kann entweder ausgehen von substituierten Benzaldehyden oder von entsprechenden Allyl-benzolen. Wählt man die Benzaldehyde, so kann man sich erstens des Verfahrens von Slotta u. Heller (19) und Kindler u. Peschke (20) bedienen, die die Benzaldehyde mit Malonsäure kondensieren, aus der Hydrozimtsäure über ihr Chlorid das Amid darstellen und dieses nach Hofmann zum Amin abbauen. Zweitens kann man von den Benzaldehyden nach Kindler u. Peschke (20) zu den β-Phenyl-äthylaminen gelangen, indem man sie nach Albert (21) in die Acetylmandelsäurenitrile überführt und diese unter Druck hydriert, wobei in guter Ausbeute die Amine entstehen. Hahn u. Waßmuth haben in noch unveröffentlichten Versuchen gefunden, daß diese Hydrierung auch bei gewöhnlichem Druck glatt verläuft, wenn man die Tropfente benutzt; das bedeutet noch eine wesentliche Verbesserung dieser Methode. Als dritte Darstellungsweise sei die Kondensation von Benzaldehyden mit Nitromethan erwähnt, die zu den ω-Nitro-styrolen führt. Diese können nach Slotta u. Szyska (22) auf elektrolytischem Wege reduziert werden, oder einfacher nach Schales (23) durch katalytische Hydrierung unter Anwendung von Adams Katalysator in der Tropfente. In vielen Fällen sind jedoch die Benzaldehyde schwer zugänglich und müssen erst

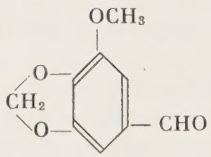
aus in der Natur vorkommenden Allylverbindungen hergestellt werden, wie Piperonal (X) aus Safrol (XI) und Myristicin-aldehyd (XII) aus Myristicin (XIII) :



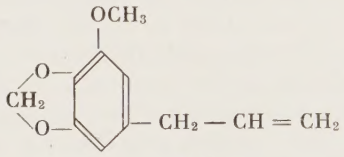
X



XI



XII



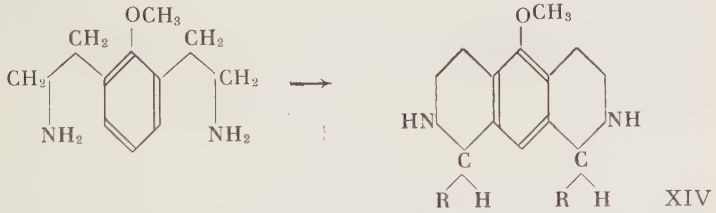
XIII

Man wird deshalb bei der Darstellung von Homo-piperonylamin und Homo-myristicylamin zweckmäßig die Methode wählen, die es gestattet, das natürlich Allylprodukt auf kürzerem Wege in das gewünschten Amin überzuführen. In den Arbeiten von Hahn u. Waßmuth (18) sowie von Hahn u. Schales (16) sind diese Umwandlungen von Oxy-allylbenzolen in Oxy-phenyl-äthylamine beschrieben. Das Verfahren bietet den Vorteil, daß es infolge der zahlreichen, durch Claisen'sche Umlagerung leicht zugänglichen synthetischen Allylverbindungen breitesten Spielraum läßt in Bezug auf die Variationsmöglichkeiten in der Konstitution der zu synthetisierenden Amine. Ich habe deshalb ebenfalls als Ausgangsmaterial für die Darstellung der β-Phenyl-äthylamine die entsprechenden Allylbenzole gewählt. Das o-Methoxy-allylbenzol ist leicht zugänglich, indem man Phenol allyliert, diesen Äther der Claisen'schen Umlagerung unterwirft, und das o-Oxy-allylbenzol methyliert. Das p-Methoxy-allylbenzol (Esdragol) ist ein Naturstoff und käuflich zu erwerben.

Man gelangt von den Allylverbindungen in glatter Reaktion über Ozonid, Aldehyd, Aldehyd-Bisulfitverbindung zum Oxim, das als erstes Reaktionsprodukt in 75% Ausbeute gefaßt wird. Die Oxime werden mit Essigsäure-anhydrid in 80% Ausbeute in die Nitrile übergeführt. Diese können einerseits nach sorgfältiger Reinigung zu den Aminen hydriert werden, was mit 81 bezw. 87% Ausbeute gelingt; andererseits können sie quantitativ zu den entsprechenden Phenyl-essigsäuren verseift werden. Diese Säuren haben insofern Bedeutung, als man sie zu Kondensationen mit β-

Phenyl-äthylaminen nach der Biechler-Napieralsky'schen Methode (24) benutzen kann und damit eine weitere Variationsmöglichkeit im Aufbau der Isochinoline, insbesondere der nicht hydrierten, gewinnt.

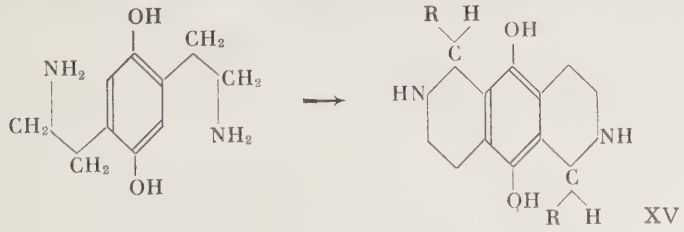
Das Ozonisationsverfahren, ausgehend von den Allylverbindungen, erweist sich den Methoden, die die Benzaldehyde zum Ausgangsmaterial haben, weiter in den Fällen überlegen, in denen es sich um den Aufbau von β-Phenylen-bisäthylaminen handelt. Die Stellung der Äthylamin-gruppe im Benzolkern ist dabei durch die Claisen'sche Allylumlagerung in jeder beliebigen Weise variierbar. Es erschien mir daher reizvoll, die Möglichkeiten, die sich nach dieser Richtung hin experimentell ergaben, nachzuprüfen. Obgleich in der Natur weder Di-allyl-phenole noch Phenylen-bisäthylamine aufgefunden worden sind, erschien es immerhin interessant, einen zweifachen Ringschluß ausgehend von einem solchen Bis-äthylamin, entsprechend folgendem Schema durchzuführen :



XIV

Hierbei würde nicht nur eine neue Körperklasse entstehen, deren chemisches Verhalten zur Untersuchung einlädt, sondern auch hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung könnte man Besonderheiten erwarten.

Ich habe es mir deshalb zur Aufgabe gestellt, die Ozonisationsmethode an zwei Beispielen dieser Art durchzuprüfen. Einmal sollte das 1.3-Diallyl-2-methoxy-benzol als das am leichtesten zugängliche Produkt in einen Stoff von der Formel (XIV) übergeführt werden. Außerdem wollte ich, ausgehend vom Hydrochinon, das symmetrische Analogon zu Formel (XIV) darstellen.

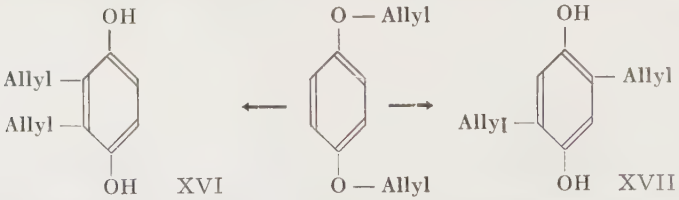


XV

Es zeigte sich nun leider, daß sich aus 1.3-Diallyl-2-methoxy-benzol auf diese Weise das entsprechende Diamin nicht erhalten läßt. Wie aus der Tabelle I im experimentellen Teil hervorgeht, wird die Substanz von schwachem Ozon überhaupt nicht angegriffen. Man erhält bei Anwendung von 1.1%igem Ozon das Ausgangsmaterial fast quantitativ zurück. Arbeitet man mit 2.5%igem Ozon, so erhält man 64% Ausgangsmaterial neben etwas Säure, die stets ölig erscheint, daneben 10% Rückstand, der, offenbar infolge einer Kern-ozonisation, aus Zersetzungsprodukten besteht. Wendet man 8%iges Ozon an, so tritt diese Kern-ozonisation derart in den Vordergrund, daß beim Destillieren Explosion erfolgt. Man beobachtet beim Zersetzen einen heftigen Geruch nach Formaldehyd. Eine Verschiebung der Reaktionsgeschwindigkeit zugunsten der gewünschten Allyl-ozonisation gelang durch alle erdenklichen Variationen der Versuchsbedingungen nicht.

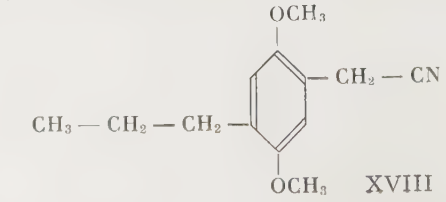
Günstiger lagen die Verhältnisse dagegen bei dem zweiten Beispiel.

Die Darstellung und Umlagerung des Diallyl-hydrochinons verlief normal. Indessen mußte bewiesen werden, ob die Umlagerung zu Formel (XVI) oder (XVII) erfolgte.



Am einfachsten erschien es mir, nach Methylierung der freien Hydroxylgruppen die Allylseitenketten mit Permanganat zu Carboxylen abzuoxydieren, wobei entweder die 2.5-Dimethoxyphthalsäure bezw. deren Anhydrid oder die 2.5-Dimethoxy-Terephthalsäure entstehen kann. Da ich die 2.5-Dimethoxy-terephthalsäure in 75% Ausbeute fassen konnte, ist die Konstitution, wie sie Formel (XVII) wiedergibt, bewiesen.

Entsprechend den zu erwartenden Unterschieden der Reaktionsgeschwindigkeiten während der Ozonisation, worauf ich noch ausführlicher zu sprechen kommen werde, tritt außer einem Dinitril noch ein Mononitril auf, dessen Analyse auf die Formel (XVIII) stimmt:



Die Entstehung dieses Mononitrils bestätigt die Erwartung, wonach bei der Ozonisation natürlich zunächst nur e i n e Allylgruppe angegriffen wird. Wie immer bei zweifachem Angriff auf ein und dasselbe Molekül, so handelt es sich auch hier um das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten, mit denen die einzelnen Produkte sich umwandeln. Im vorliegenden Falle mußte ich mindestens mit folgenden vier Möglichkeiten rechnen:

1) Ozonisation der ersten Allylgruppe.
2) Ozonisation der zweiten Allylgruppe.
3) Kern-ozonisation.
4) Bildung von Per-ozoniden.

Der erwünschte Idealfall wäre der, daß die Ozonisationsgeschwindigkeiten der beiden Allylgruppen denen der Reaktionen 3 und 4 weit überlegen wären. Meine Beobachtungen ergaben nun folgendes: Bei Anwendung von niederen Ozonkonzentrationen (1.1%) und Anwendung von nicht mehr als 150% der theoretisch erforderlichen Ozonmenge, außerdem bei relativ großer Verdünnung des zu ozonisierenden Produktes und schließlich bei kleinen Ansätzen gelingt es, die Reaktionen 1 und 2 im Maximum mit 40% Ausbeute durchzuführen. Jede Abweichung von diesen sorgfältig einzuhaltenden Bedingungen drückt sich in einer Steigerung der Reaktionen 3 oder 4 zu Ungunsten von 1 und 2 aus, wie das in der Tabelle II im experimentellen Teil zum Ausdruck kommt. Das Verfahren, Diamine so herzustellen, daß man von Di-allylkörpern ausgeht und versucht, auf dem von mir eingeschlagenen Weg beide Allylketten gleichzeitig umzuwandeln, erweist sich also aus reaktionskinetischen Gründen als nur bedingt gangbar. Der Aufbau der ins Auge gefaßten Di-isochinoline ist somit auf diesem Wege präparativ nur unter Aufwendung großer Materialmengen durchzuführen.

Zur Darstellung des anderen Kondensationsteilnehmers beim Aufbau der Isochinoline, nämlich der Oxy-phenyl-acetaldehyde gibt es ebenfalls eine Reihe verschiedener Methoden. Auch hier sollen nur die Verfahren erwähnt werden, die praktisches Interesse haben. Houben (25) beschreibt eine Darstellungsweise, bei der man nach der Grignard'schen Methode Benzylmagnesium-chlorid mit Ameisensäure (oder deren Methylester (26)) umsetzt und in 55% Ausbeute den Aldehyd erhält. Ein anderer Weg führt vom Benzaldehyd durch Kondensation mit Chloressigester zum Phenyl-glycidsäureester (27), dieser wird verseift zum Natrium-salz, das beim Ansäuern neben der freien Säure den Phenyl-acetaldehyd liefert. Mannich u. Jacobsohn (28) gehen ebenfalls vom Benzaldehyd aus, führen diesen über die Grignard-

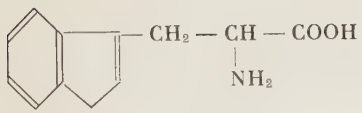
verbindung in das Styrol über und oxydieren dieses mit Jod und gelbem Quecksilber-oxyd zum Phenyl-acetaldehyd. Während die Darstellung des unsubstituierten Phenyl-acetaldehyds nach diesen Verfahren gut möglich ist, war eine Methode zur Gewinnung von Oxy-phenyl-acetaldehyden in brauchbaren Ausbeuten bis vor kurzem nicht vorhanden. Das Verfahren über die Glycidsäure-ester, das auf Claisen (29) zurückgeht, läßt sich mit „zweifelhaftem Erfolg", wie H. Kühn (30) festgestellt hat, auf Anisaldehyd und Piperonal anwenden. Ein I. G. Patent (31) gibt noch einige andere Aldehyde an, auf die dieses Verfahren Anwendung finden kann, doch kommen all diese Aldehyde für die physiologischen Versuche nicht in Frage, da sie keine zellmöglichen Verbindungen darstellen.

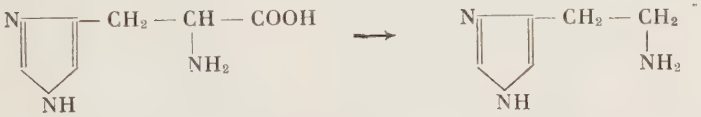
Harries u. Adams (32) haben Allyl-phenole der Ozonisation unterworfen, aber die von ihnen angewandte Spaltung der Ozonide mit Zinkstaub und Eisessig mußte die äußerst empfindlichen Oxy-phenyl-acetaldehyde weitgehend zerstören. Hahn u. Waßmuth (18) bezw. Hahn u. Schales (16) haben nun diese Arbeitsweise dahingehend abgeändert, daß sie das von G. Fischer (33) entwickelte Verfahren der Ozonid-hydrierung unter Anwendung des von Busch u. Stöwe (34) angegebenen Palladium-Katalysators in Essigester verwendeten. Der Phenyl-acetaldehyd kann dabei nach beendeter Hydrierung durch fraktionierte Destillation in Ausbeuten bis zu 72% erhalten werden. Damit ist eine ergiebige Gewinnung von Oxy-phenyl-acetaldehyden, der zweiten Reaktionskomponente bei der genannten Biosynthese sichergestellt.

Da der von mir ins Auge gefaßte Gedanke der Uebertragung dieser Allyl-ozonisation auf Diallyl-phenole als präparativ nur sehr schwierig gangbar erkannt worden ist, beschloß ich, die Variation nach der Richtung hin auszudehnen, daß ich andere β-Aryl-äthylamine in den Kreis der Untersuchungen zog.

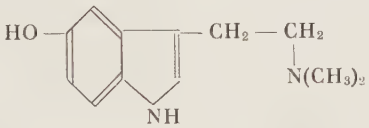
Im Hinblick auf die mich speziell interessierende Frage nach der Biogenese von Naturstoffen suchte ich zunächst nach solchen Aryl-äthylaminen, deren Entstehung als zellmöglich angesehen werden kann. Ebenso wie das β-Phenyl-äthylamin seine Entstehung der Decarboxylierung von Phenyl-alanin (Tyrosin) verdankt (XIX), bildet sich das Tryptamin aus der Eiweisspaltsäure Tryptophan (XX), und das Histamin entsteht aus dem Histidin (XXI):

XIX

XX 

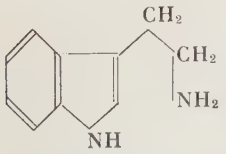
XXI 

Wendet man den beim Phenyl-äthylamin entwickelten Gedanken hinsichtlich der Kondensation mit Aldehyden auf das Tryptamin an, so kommt man, wie sich aus der folgenden Zusammenstellung ergibt, auch hier zu einem durchsichtigen Aufbauprinzip von in der Natur aufgefundenen Stoffen. So haben z. B. Wieland, Konz u. Mittasch (35) für das Krötengift Bufotenin folgende Konstitution ermittelt: (XXII)

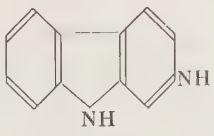


XXII

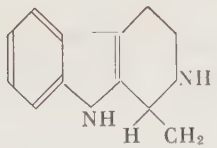
Denkt man sich das Tryptamin mit Formaldehyd bezw. Acetaldehyd kondensiert, so gelangt man zu den Typen der Harmala-Alkaloide; verwendet man Phenyl-acetaldehyd, so erhält man zwar einen noch unbekannten Stoff, den man aber als eine Zwischenstufe ansehen muß, die zum Aufbau von Stoffen des Typus (XXVI) führt. Läßt man sich nämlich diesen Stoff in einer sekundären Reaktion mit Formaldehyd vereinigen, so entstehen Alkaloide vom Typus des Yohimbins, dessen Konstitution von Barger u. Scholz (36) einerseits und von Hahn, Kappes u. Ludewig (37) andererseits ermittelt wurde.



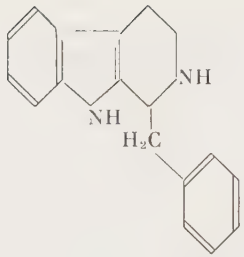
Tryptamin
Buffotenin



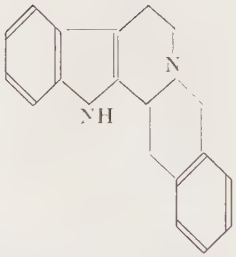
+ CH_2O
Norharman XXIII



+ CH_2CHO
Harmin
Harmalin XXIV



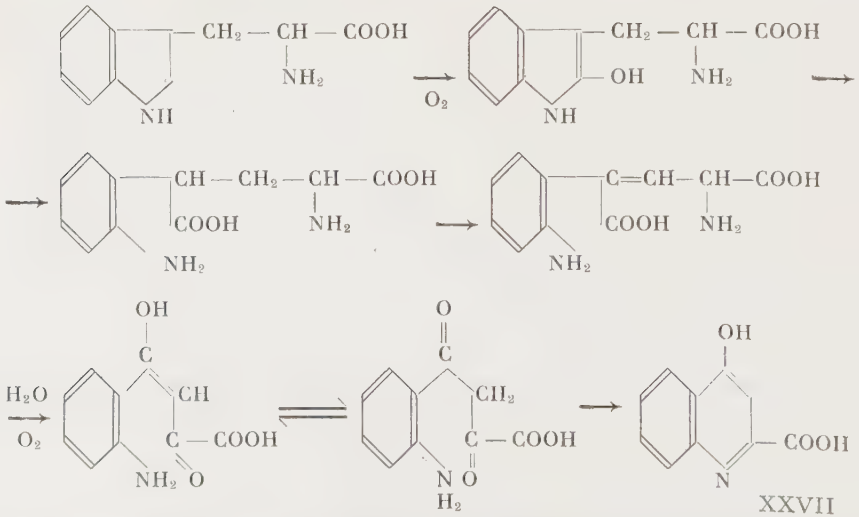
+ $C_6H_5CH_2CHO$
noch unbekannt
XXV



+ C_6H_5CHO + CH_2O
Yohimbin u. 7 Neben-
alkaloide XXVI

Da diese Kondensationen, wie weiter unten gezeigt werden wird, in der Tat möglich sind, wird die Bedeutung des Tryptamins und somit auch die des Tryptophans als Alkaloid-baustein zu einer ebenso großen erhoben wie die des Phenyl-äthylamins.

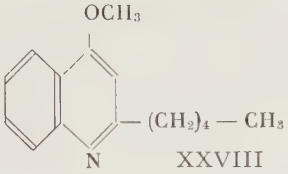
Auch allgemein physiologisch nimmt das Tryptophan, wie aus neueren Untersuchungen hervorgeht, eine Schlüsselstellung ein. Der Übergang vom Tryptophan in die Chinolinreihe ist charakterisiert durch den von Kotake aufgestellten Abbau des Tryptophans zur Kynurensäure, der folgendermaßen verläuft:



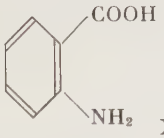
XXVII

Da man durch diesen Abbau in die Reihe der Chinolin-derivate gelangt, kann man auch die Chinolin-alkaloide genetisch mit dem

Tryptophan verknüpfen. In dem von Späth u. Pikl (38) synthetisierten Alkaloid der Angostura-rinde von der Formel (XXVIII)

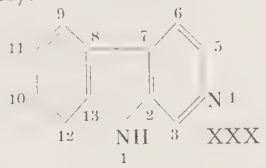


XXVIII



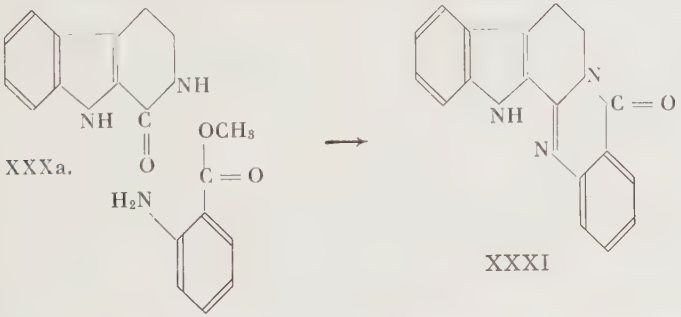
XXIX

ist das Skelett der Kynurensäure (XXVII) klar zu erkennen. Sasaki (39) hat gefunden, daß gewisse Bakterien das Tryptophan abbauen können zur Anthranilsäure (XXIX), eine Umwandlung, die wohl auch im Zellgeschehen höherer Pflanzen denkbar ist. Dieses Abbauprodukt konnten Manske u. Robinson (40) zu einer Synthese verwenden. Sie kondensierten Tryptamin mit Ameisensäure zunächst zum 4-Carbolin (XXX). (Diese Bezeichnung stammt von Robinson (41), der das 4-Carbolin als Grundskelett der Harmaalkaloide erkannt hatte).



XXX

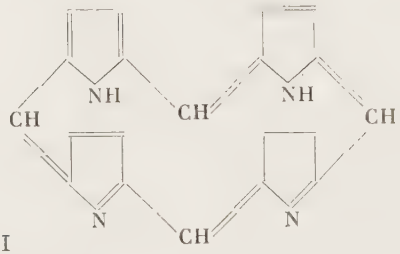
Das Carbolinderivat (XXXa) kondensierten sie dann mit Anthranilsäuremethylester zum Rutaecarpin (XXXI)



XXXI

Der Abbau des Tryptophans zur Kynurensäure greift an dem zum Stickstoff α-ständigen C-atom an. Das ist wichtig für den Übergang von Tryptophon in Hämatin, denn dieses weist in seiner Konstitution an der α-Stelle des Pyrrolkerns ein verbindendes C-atom auf. Um vom Tryptophan zum Pyrrolkern, wie er in den

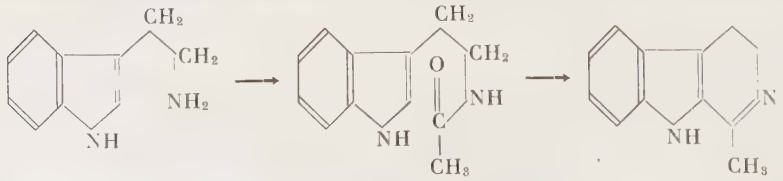
Häminderivaten vorliegt, zu gelangen, braucht man das Tryptophan nur oxydativ abzubauen. Aus dem Benzolring werden dabei reaktionsfähige Reste, die α-ständig zum Stickstoff haften. Diese können die Vereinigung von 4 solcher Pyrrolkerne zum Tetrapyrrol (XXXII) bewirken, das das Grundgerüst des Hämins darstellt.



XXXII

Fortès u. Thivolle (42) fanden, daß nach der Injektion von Tryptophan bei Hunden eine Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen und ein Anwachsen des Hämoglobingehaltes eintritt. Prolin und Oxy-prolin haben diese Wirkung nicht. Der Tierkörper selbst ist nicht imstande, Tryptophan zu synthetisieren, doch kann er die ihm gebotenen Eiweisstoffe bis zu dieser Stufe abbauen und das Tryptophan nach dem Abbau mit Ameisensäure zum Skelett des Hämins kondensieren. Ebenso kann man sich in der Pflanze den Aufbau des Chlorophylls vorstellen.

Meine Versuche, das Tryptamin mit Aldehyden zu kondensieren, sollten wieder unter physiologischen Bedingungen erfolgen, um das Zellmögliche dieser Kondensation darzutun. Unter rein chemischen Bedingungen haben bereits Späth u. Lederer (43) gearbeitet. Sie beschreiben eine Synthese des Skelettes der Harmaalkaloide, die in ihren letzten Stufen möglicherweise denselben Weg geht, den die Pflanze beim Aufbau dieser Stoffe beschreitet.



Ferner kondensierten Akabori u. Saito (44) Tryptamin mit Acetaldehyd im Wasserbad unter Mitwirkung von Schwefelsäure zu Tetrahydro-harman (XXIV).

Hahn u. Ludewig (45) haben nun Versuche unternommen, um diese Kondensationen unter physiologischen Bedingungen

durchzuführen. Es stellte sich dabei heraus, daß die Kondensation von Tryptamin mit Acetaldehyd und mit Phenyl-acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen mit guten Ausbeuten verläuft. Meine Versuche ergaben dagegen überraschenderweise, daß die substituierten Phenyl-acetaldehyde weit weniger Tendenz zeigen, sich mit Tryptamin zu kondensieren. So liefert z. B. die Kondensation von Tryptamin mit Homo-piperonal in rund 15% Ausbeute das Carbolin; 3.4.5-Trimethoxy-phenyl-acetaldehyd gibt ein Kondensat in 20% Ausbeute.

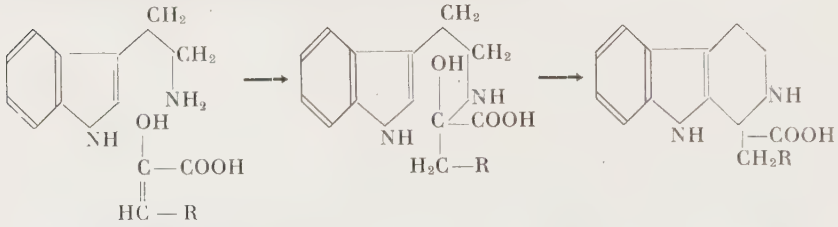
Meine daraufhin auf Benzaldehyd ausgedehnten Versuche zeigten wieder, daß der Grundstoff dieser Reihe, der Benzaldehyd selbst, die Kondensation eingeht, und zwar ließ sich das Carbolin in 48% der erwarteten Menge fassen. Dagegen konnte bei Anwendung von substituierten Benzaldehyden in keinem Falle ein Kondensationsprodukt erhalten werden. Selbst nach wochenlangem Stehen wurde das Ausgangsmaterial fast quantitativ wieder zurückgewonnen. Unter den substituierten Benzaldehyden, die ich zu meinen Versuchen heranzog, traf ich insofern eine Auswahl, als ich nur solche benutzte, die sich in Pflanzen finden können. Ich arbeitete mit Vanillin, Piperonal, Salicylaldehyd und p-Oxy-benzaldehyd. Der Versuch einer Kondensation von Furfurol mit Tryptamin führte zu einer leicht zersetzlichen Substanz, die nicht zur Analysenreinheit gebracht werden konnte. Von aliphatischen Aldehyden wählte ich Citral und d-Glucose, die unter diesen Bedingungen keine Kondensation eingingen. Das Glyoxal lieferte ein schwarzes amorphes Pulver, und bei Anwendung von Methyl-glyoxal konnte ich ein Kondensat fassen, das sich als identisch erwies mit dem Kondensat aus Tryptamin und Brenztraubensäure, woraus zu schließen ist, daß das Methyl-glyoxal zur Brenztraubensäure oxydiert worden war, die sich in der später zu beschreibenden Weise mit dem Tryptamin kondensiert hatte.

Nun hatten aber Hahn u. Mitarbeiter (46) gefunden, daß sich das Tryptamin mit α-Ketonsäuren weit besser kondensiert als mit den empfindlichen Aldehyden. Die α-Ketonsäuren sind wohl im Stoffwechsel des tierischen Organismus gefaßt worden, aber im pflanzlichen Stoffwechsel noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Sie entstehen nach Wieland im biologischen Aminosäure-abbau:

$$\mathrm{R-CH(NH_2)-COOH} \xrightarrow{\text{Dehydrase}} \mathrm{R-C(=NH)-COOH} \xrightarrow{O,\ H_2} \mathrm{R-C(=O)-COOH}$$

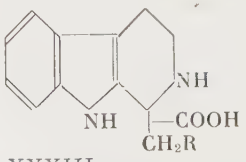
können also ebenfalls als Bausteine der Alkaloide herangezogen werden. Ich habe festgestellt, daß sowohl Trimethyl-Brenz-

traubensäure als auch Phenyl-glyoxylsäure unverändert aus dem Reaktionsgemisch wieder zurückgewonnen werden können, daß aber die α-Ketonsäuren von der allgemeinen Formel CHR-CO-COOH mit Tryptamin die Kondensation zu den Carbolin-derivaten eingehen. Daraus kann geschlossen werden, daß zur Kondensation ein enolisierbares Wasserstoffatom notwendigerweise vorhanden sein muß, die Reaktion somit in einer primären Anlagerung des Amins an die Doppelbindung der enolisierten Brenztraubensäure erfolgt. In einer zweiten Phase tritt dann Wasser-abspaltung zum Carbolin ein :



Die Kondensation ist in hohem Maße abhängig von der Wasserstoffionen-konzentration. Sie erfolgt ausschließlich im sauren p_H-Bereich, und zwar dem, der der Wasserstoffionen-konzentration der Zellsäfte entspricht. Dabei konnte ich feststellen, daß erstens: die einzelnen angewandten α-Ketonsäuren ihr Kondensationsmaximum bei verschiedenen p_H-Werten haben; zweitens: daß die meisten α-Ketonsäuren je ein Maximum im stärker sauren Gebiet und in der Nähe des Neutralpunktes aufweisen, wie das aus den Tabellen im experimentellen Teil hervorgeht.

Die Kondensationsprodukte, die die Carboxylgruppe enthalten, und durchaus beständige Säuren darstellen, sollten mit Methanol und Salzsäure-gas in die Ester-chlorhydrate übergeführt werden. Bei dem Kondensat aus Tryptamin und Brenztraubensäure gelang dies auch mit 84% Ausbeute.



XXXIII

Ist aber in Formel (XXXIII) R nicht = H, sondern = Phenyl, oder 3. 4-Methylendioxy-phenyl oder 3. 4. 5-Trimethoxy-phenyl, so tritt die überraschende Erscheinung ein, daß die Kondensate

unter den Bedingungen der Veresterung CO_2 abspalten und in die entsprechenden decarboxylierten Basen übergehen. Die Leichtigkeit der Decarboxylierung ist dabei abhängig von R. Sie verläuft bei R = Phenyl und 3. 4-Methylendioxyphenyl quantitativ, bei R = 3. 4. 5-Trimethoxy-phenyl sinkt die Ausbeute sehr stark ab.

Da die zu dieser Kondensation benötigten Brenztraubensäuren aus Hippursäure und Aldehyd über die Azlactone leicht zugänglich sind, ist hier ein glatter Weg gewiesen zur Synthese von gewissen Alkaloiden. Die Benzyl-harmane (XXV) sind zwar bisher in der Natur noch nicht aufgefunden worden. Aber sie stellen eine Zwischenstufe dar zum Aufbau des Yohimbingerüstes (XXVI), ebenso wie z. B. das Papaverin (IV) genetisch zwischen Anhalonidin (III) und Berberin (V) steht. Deshalb kann man vielleicht derartige Benzyl-harmane noch auffinden, wenn man in der Pflanzenfamilie der Steppenraute sucht, in der die Harmaalkaloide vorkommen, oder in der Rinde des Yohimbé-baums, denn ich erinnere hier nur an das gemeinsame Vorkommen von Phenyl-äthylaminen und deren Ringschlußprodukten in den Anhalonium-kakteen.

Beschreibung der Versuche.

I. Darstellung von β-Phenyl-äthylaminen und Oxy-phenylacetaldehyden.

Ozonisation: Zur Gewinnung von Ozon wurde eine Anlage benutzt, die aus vier selbständigen Apparaten bestand. Der aus der Bombe kommende Sauerstoff wurde zunächst durch drei Waschflaschen, die Schwefelsäure enthielten, geleitet. Dann schloß sich ein viergabeliges Rohr an, das es ermöglichte, unter Benutzung von Quetschhähnen jeweils den oder die gewünschten Ozonisatoren an den Gasstrom anzuschließen. Geeichte Strömungsmesser erlaubten die ständige Kontrolle der Sauerstoff-Strömungsgeschwindigkeit. Die Ozonstärke war jederzeit dadurch kontrollierbar, daß es möglich war, den Ozonstrom auf ein Eudiometer mittels Dreiwegehähnen umzuleiten, in welchem dann durch thermische Zersetzung die Bestimmung des Ozongehaltes erfolgen konnte.

Die Ozonisation der Allylverbindungen erfolgte in der Kälte. Hierbei diente ein weites Dewar-Gefäß als Kryostat, das, mit Eis-Kochsalz-Mischung gefüllt, etwa 12 Stunden lang Temperaturen von —18 bis —12° beibehielt. Als Lösungsmittel für die zu ozonisierenden Substanzen wandte ich Essigester an, der zuvor durch Waschen mit Sodalösung und Wasser sowie durch Stehenlassen und Destillieren über Calciumchlorid gereinigt und getrocknet worden war. Zur feinen Verteilung des Ozons dienten Fritten aus Jenaer Glas, die, je nach der Größe des Ansatzes, Durchmesser von 35 oder 65 Millimeter hatten und so in einem gleich weiten Glaszylinder standen, daß das durchgeleitete Gas durch die Flüssigkeitssäule perlte.

Hydrierung der Ozonide: Die Spaltung der Ozonide zu den entsprechenden Oxy-phenyl-acetaldehyden wurde durch katalytische Hydrierung nach G. Fischer (33) herbeigeführt. Es kam eine doppelwandige Hydrierente zur Verwendung, durch deren Kühlmantel während der Hydrierung kaltes Wasser geleitet wurde, um die nicht unbeträchtliche Reaktionswärme abzuführen. Als Katalysator diente Palladium auf Calcium-carbonat nach Busch u. Stöwe (34), das in wenig Essigester bis zur Schwarzfärbung

vorhydriert wurde. Für 1 Mol Substanz gebrauchte ich 3 g des 5% Palladiumhydroxyd enthaltenden Katalysators, für Bruchteile eines Mols die entspechend kleineren Mengen. Die Hydrierung von $^1/_3$ Mol dauerte im Allgemeinen vier bis fünf Stunden. Wenn die Wasserstoff-Aufnahme zum Stillstand gekommen war, wurde vom Katalysator abfiltriert und der gebildete Aldehyd entweder als solcher isoliert oder in Form seiner Bisulfitverbindung zur Abscheidung gebracht.

A. Darstellung von p-Methoxy-phenyläthylamin.

1. Ozonisation von p-Methoxy-allylbenzol.

29.6 g ($^1/_5$ Mol) frisch destilliertes p-Methoxy-allylbenzol (Esdragol) werden in 250 ccm Essigester gelöst. Durch die in Eis-Kochsalz-Mischung gekühlte Lösung wird 1.1%iges Ozon 12 Std. lang bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.75 Litern pro Minute durchgeleitet, das sind 125% der theoretisch nötigen Ozonmenge. Das Ozonid wird dann unter Anwendung von 0.6 g Pd-$CaCO_3$-Katalysator hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt nach vier Stunden 3070 ccm, das sind 64% der Theorie.

Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird nach Zugabe einer Lösung von 25 g Natriumbisulfit in 65 ccm Wasser über Nacht auf der Maschine geschüttelt. Die Bisulfitverbindung des p-Methoxy-phenylacetaldehyds scheidet sich dabei in weißen Blättchen aus. Sie wird abgesaugt, mit wenig Essigester nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Erhalten werden 45.7 g, das sind 90% der Theorie.

2. Darstellung des Oxims von p-Methoxy-phenylacetaldehyd.

45.7 g Bisulfitverbindung des Aldehyds werden in wenig Wasser aufgeschwemmt und mit der Lösung von 38 g Soda und 16 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 200 ccm Wasser versetzt. Um völlige Umsetzung zu erreichen, wird über Nacht auf der Maschine geschüttelt. Das Oxim, das sich als weiße Substanz ausscheidet, wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Die Ausbeute beträgt 25.1 g vom Schmelzpunkt 109—111°, das sind, bezogen auf die Bisulfitverbindung, 86% der Theorie und bezogen auf angewandtes Ausgangsmaterial (Esdragol) 76% der Theorie. Durch Umkristallisieren aus viel Wasser erhält man das Oxim als Blättchen vom Schmelzpunkt 120°, entsprechend den Angaben von Mannich u. Jacobsohn (28).

3. Darstellung von p-Methoxy-benzylcyanid.

12 g p-Methoxy-phenylacetaldehyd-oxim werden in 30 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Anhydrid entfernt man dann auf dem Wasserbad im Vakuum und nimmt den Rückstand mit Wasser auf. Die letzten Reste noch vorhandenen Anhydrids werden durch Zugabe von fester Soda neutralisiert, das gebildete Nitril in Äther aufgenommen und die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird im Vakuum destilliert. Bei 155—157°/15 mm gehen 8.9 g wasserhelles Öl über, das stark nach Fisch riecht. Ausbeute 83% der Theorie. Pschorr, Wolfes u. Buckow (47) haben dieses Nitril bei gewöhnlichem Druck destilliert und geben als Siedepunkt 285—290° an.

4. Katalytische Hydrierung des Nitrils.

7.9 g Nitril werden in 100 ccm Eisessig gelöst und zu einer Suspension von 0.6 g Adams-Katalysator (48) in einem Gemisch von 40 ccm Eisessig und 4 ccm konzentrierter Schwefelsäure unter kräftigem Schütteln im Verlauf von drei Stunden zutropfen lassen. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 2600 ccm, das ist die berechnete Menge. Es wird vom Katalysator abfiltriert und die Schwefelsäure durch Zugabe von 8.8 g Kaliumhydroxyd in 15 ccm Wasser neutralisiert. Vom ausgefallenen Kaliumsulfat wird durch Absaugen befreit und das Filtrat auf dem Wasserbad im Vakuum bis auf wenige Kubikcentimeter eingeengt. Dann wird mit wenig Wasser aufgenommen, und die saure Lösung zum Entfernen etwa vorhandener nichtbasischer Bestandteile ausgeäthert. Dann wird mit 50%iger Kalilauge alkalisch gemacht und das ausgeschiedene Amin sofort in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung wird der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 134°/15 mm (49) gehen 7.0 g farbloses Amin über. Ausbeute 87% der Theorie.

Darstellung des Pikrates:

Eine kleine Menge des gewonnenen p-Methoxy-phenyläthylamins wird in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Es scheidet sich sofort ein orangegelbes Pikrat aus, dessen Schmelzpunkt von 178° mit den Angaben der Literatur (20) übereinstimmt. Aus Alkohol kristallisiert das Pikrat in schönen Prismen.

Darstellung des Chlorhydrates:

500 mg Amin werden in 10 ccm Äther gelöst und Salzsäure-gas unter Eiskühlung in die Lösung eingeleitet. Es scheidet

sich weißes Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 209—210° aus (20), das aus Methanol in Nadeln kristallisiert. Erhalten werden 618 mg, die Ausbeute ist quantitativ.

B. Darstellung von o-Methoxy-phenyläthylamin.

1. Ozonisation von o-Methoxy-allylbenzol:

14.8 g o-Methoxy-allylbenzol (50) ($^1/_{10}$ Mol) werden in 100 ccm reinem Essigester gelöst und in der gleichen Anordnung wie oben beschrieben $10^1/_2$ Stunden lang mit 1.1%igem Ozon bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.25 Litern pro Minute behandelt, wobei wieder 125% der theoretisch notwendigen Ozonmenge durchgeleitet werden. Es wird, wie oben beschrieben, unter Anwendung von 0.3 g Katalysator hydriert, wobei nach drei Stunden eine Wasserstoffaufnahme von 1780 ccm, das sind 74% der Theorie, festzustellen ist. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird mit der theoretisch erforderlichen Menge Natriumbisulfitlösung (10.4 g Natriumbisulfit in 26 ccm Wasser gelöst) über Nacht auf der Maschine geschüttelt. Die ausfallende Bisulfitverbindung des o-Methoxy-phenylacetaldehyds wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Erhalten werden 20.8 g Bisulfitverbindung, das sind 82% der Theorie. Claisen u. Eisleb (51) erhielten 35% der berechneten Menge Bisulfitverbindung durch Reduktion des Ozonids mit Zinkstaub und Eisessig.

2. Darstellung des Oxims von o-Methoxy-phenylacetaldehyd:

31.4 g der Bisulfitverbindung dieses Aldehyds werden in die Lösung von 37.7 g Soda und 12.6 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 250 ccm Wasser eingetragen und über Nacht geschüttelt. Das ausgeschiedene Oxim wird dann abgesaugt und auf Ton getrocknet. Erhalten werden 15.3 g vom Schmelzpunkt 86—87°, das sind 75% der Theorie. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz in Benzol gelöst und mit Ligroin gefällt, wobei der Schmelzpunkt auf 94—95° steigt. Er stimmt mit den Angaben der Literatur (52) überein.

3. Darstellung von o-Methoxy-benzylcyanid:

13.2 g Oxim werden mit 40 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Anhydrid wird dann auf dem Wasserbad im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser gegossen. Nach dem Neutralisieren geringer Reste noch vorhandenen Anhydrids mittels fester Soda

wird das Nitril in Äther aufgenommen und die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Es gehen bei 138—140°/13 mm 9.4 g des bis jetzt unbekannten Nitrils als helles Öl über, das in der Vorlage zu farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 69° erstarrt. Die Ausbeute beträgt 80% der Theorie. Aus Alkohol kristallisiert das Nitril in schönen Würfeln. Der Schmelzpunkt bleibt bei 69° konstant. Zur Analyse wird die zweimal aus Alkohol umkristallisierte Substanz über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

Analyse: 3.974 mg Sbst.: 10.68 mg CO_2; 2.14 mg H_2O.
C_9H_9ON (147.08) Ber.: C 73.47%; H 6.12%.
Gef.: C 73.30%; H 6.02%.

4. Darstellung von o-Methoxy-phenyl-essigsäure:

1 g o-Methoxy-benzylcyanid wird in 3 ccm Alkohol gelöst, mit 1 g Kaliumhydroxyd (gelöst in 1 ccm Wasser) versetzt und über Nacht auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird dann abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und zur Entfernung etwa noch vorhandenen Nitrils ausgeäthert. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure scheidet sich die Säure sofort in kristalliner Form ab. Die Ausbeute beträgt 1.05 g, das sind 95% der Theorie. Der Schmelzpunkt ist 123°, in Uebereinstimmung mit den Angaben der Literatur (53).

5. Darstellung von o-Methoxy-phenyläthylamin:

6 g o-Methoxy-benzylcyanid werden in 75 ccm Eisessig gelöst und zu einer Aufschlämmung von 0.6 g Adams-Katalysator in einem Gemisch von 40 ccm Eisessig und 4 ccm konzentrierter Schwefelsäure innerhalb einer Stunde zugetropft. Die Wasserstoff-aufnahme beträgt 2010 ccm, das ist die berechnete Menge. Es wird vom Katalysator abfiltriert und, genau wie bei der Darstellung von p-Methoxy-phenyläthylamin beschrieben ist, aufgearbeitet. Die Destillation des Amins im Vakuum ergibt bei 118 bis 120°/14 mm (54) ein wasserhelles Öl, das an der Luft begierig Kohlendioxyd anzieht. Die Ausbeute beträgt 4.9 g, das sind 81% der Theorie.

Darstellung des Chlorhydrates:

Das Chlorhydrat wird dargestellt durch Lösen des Amins in Äther und Einleiten von Salzsäuregas unter Eiskühlung. Es fällt in Form weißer Schuppen vom Schmelzpunkt 142° aus, entsprechend den Angaben der Literatur (55).

Darstellung des Pikrates:

Das Pikrat wird gewonnen durch Versetzen der ätherischen Lösung des Amins mit der Lösung von Pikrinsäure in Äther. Es fällt sofort in zitronengelben Blättchen vom Schmelzpunkt 177° aus und läßt sich aus Alkohol umkristallisieren, wobei der Schmelzpunkt konstant bleibt. Zur Analyse wird die noch unbekannte Substanz im Vakuum über P_2O_5 bei 60° getrocknet.

Analyse: 4.028 mg Sbst.: 7.02 mg CO_2; 1.51 mg H_2O.
$C_{15}H_{16}O_8N_4$ (380.15) Ber.: C 47.34%; H 4.24%.
Gef.: C 47.53%; H 4.19%.

C. Versuch zur Darstellung von 2-Methoxy-1,3-phenylen-bisäthylamin.

1. Methylierung von 1.3-Diallyl-phenol.

34.8 g 1.3-Diallyl-phenol (56) werden in 100 ccm 25%-iger Natronlauge gelöst und langsam unter Schütteln mit 31.6 g Dimethylsulfat versetzt, über Nacht stehen gelassen und dann auf dem Wasserbad 15 Minuten lang erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das ausgeschiedene Öl im Scheidetrichter abgetrennt und über Calciumchlorid getrocknet. Die Mutterlauge wird dreimal ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen über Calciumchlorid getrocknet und der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand zur Hauptmenge des Öls gegeben. Es wird im Vakuum destilliert, bei 110—112°/12 mm gehen 36 g 1.3-Diallyl-2-methoxybenzol von charakteristischem Geruch über. Die Ausbeute beträgt 95% der Theorie.

2. Ozonisation von 1.3-Diallyl-2-methoxybenzol:

4.1 g 1.3-Diallyl-2-methoxybenzol ($^1/_{40}$ Mol) werden in 25 ccm reinem Essigester gelöst und $4^1/_2$ Stunden lang mit 2.5%-igem Ozon bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.50 Litern pro Minute behandelt, wobei 150% der theoretisch notwendigen Ozonmenge zur Anwendung gelangen. Anschließend wird das Ozonid katalytisch hydriert, als Katalysator dienen 0.3 g Palladium auf $CaCO_3$. Die Wasserstoff-aufnahme beträgt 730 ccm im Verlaufe von zwei Stunden, das sind 60% der Theorie. Es wird dann vom Katalysator abfiltriert und der Essigester aus einem Wasserbad im Vakuum bei 25—30° abgedampft. Der Rückstand wird mit 20 ccm Methanol aufgenommen, mit der Lösung von 5.1 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 4.2 g Kaliumhydroxyd in

Methanol versetzt und zwei Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wird dann im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es scheidet sich eine wachsartige Masse aus, die abgesaugt wird. Auf Ton gelegt erweist sie sich als hygroskopisch, sie schmilzt bei 130° unter Zersetzung, die Ausbeute beträgt 4.1 g, das sind 74% der Menge, die an Oxim theoretisch zu erhalten wären.

Da die Substanz in allen organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist, wird sie ohne vorherige Reinigung mit Essigsäureanhydrid behandelt, um Nitrilbildung zu erzielen. 2.8 g des vermeintlichen Oxims werden mit 14 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und zwei Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Anhydrid wird dann auf dem Wasserbad im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gegossen, das noch in Spuren

Tabelle I.

No.	Menge Sbst. in Mol	Konz. ccm Eg. pr. Mol	Temp.	% Ozon	Ozon-Menge	H_2-Aufn.	Menge Bisulf.vbdg.	Menge Oxim	Säure Rückst. Ausgangsm.
36	1/20	1000	—18°	1.1	100%	100%	—	—	A 91%
38	1/40	1000	„	2.5	100%	96%	—	—	S 1% R 10% A 64%
50	1/10	1000	„	8	50%	75%	—	—	S 8% R 12% A 61%
53	1/10	1000	„	8	100%	9%	—	—	S 3% R 64%
54	1/40	1000	„	8	200%	—	—	—	S 30% R 59%
56	1/40	4000	„	2.5	150%	60%	—	X	—
200	1/40	4000	„	2	300%	35%	—	XX	S 9% R 19%
201	1/40	4000	„	2	200%	39%	—	XXX	—

X = 74% hygroskopische Masse
XX = 1% hygroskopische Masse
XXX = 15% hygroskopische Masse

vorhandene Anhydrid durch Zugabe fester Soda neutralisiert und die Lösung mit Methylenchlorid ausgezogen. Der Methylenchlorid-auszug wird getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 160-170°/5 mm gehen 1.3 g Substanz über, das sind 58% der möglichen Nitrilmenge. Nach längerem Stehen erstarrt das Destillat teilweise. Durch Digerieren mit Essigester können 0.3 g weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 132° abgetrennt werden. Ihre Analyse zeigt, daß sie nicht das gewünschte Dinitril verkörpern.

Analyse: 4.399 mg Sbst.: 7.29 mg CO_2, 2.69 mg H_2O.
$C_{11}H_{10}ON_2$ (186.10) Ber.: C 70.96%; H 5.37%.
Gef.: C 45.20%; H 6.84%.

D. Darstellung von 1.4-Dimethoxy-2.5-phenylen-bisäthylamin.

1. Darstellung von Hydrochinon-diallyl-äther:

110 g Hydrochinon (1 Mol) werden in 380 ccm Aceton unter Umschütteln eingetragen, dazu werden 266 g Allylbromid und 280 g Kaliumcarbonat gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetons wird der Rückstand in Wasser gegossen, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende Rückstand, der erstarrte, wird im Vakuum destilliert. Bei 140°/14 mm gehen 139 g farbloser Hydrochinon-diallyläther über, die in der Vorlage sofort erstarren. Der Schmelzpunkt ist 37—38°, er stimmt, ebenso wie der Siedepunkt, mit den Angaben von Hahn u. Stenner (57) überein. Die Ausbeute beträgt 75% der Theorie.

2. Darstellung von Diallyl-hydrochinon:

100 g Hydrochinon-diallyläther werden in einem schräggestellten Jenaer Claisen-Eierkolben 25 Minuten lang bei 160 mm Druck in schwachem Sieden gehalten. Dann erfolgt spontanes Aufsieden und der Siedepunkt steigt, als Zeichen, daß die Umlagerung des Allyläthers in das Allylphenol vor sich geht. Bei der anschließenden Destillation im Vakuum geht bei 185—187°/14 mm ein farbloses Öl über, das sofort erstarrt. Der Schmelzpunkt der aus Wasser umkristallisierten Substanz liegt bei 130°.

weiße glänzende Blättchen. Die Ausbeute beträgt 86 g, das sind 86% der Theorie.

3. Darstellung von Diallyl-hydrochinon-dimethyläther:

86 g Diallyl-hydrochinon werden in einer Glasstöpselflasche mit 143 g Dimethylsulfat versetzt und dazu in mehreren Portionen unter dauerndem Umschütteln 543 ccm 2n-Natronlauge gegeben. (Löst man, wie es sonst bei Methylierungen phenolischer Hydroxylgruppen üblich ist, das Hydrochinon zuerst in Alkali, so wird es zerstört.) Nach dem Schütteln auf der Maschine über Nacht wird noch 15 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt, ausgeäthert, die Ätherlösung über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 153—155°/13 mm gehen 82.2 g schwach gelb gefärbtes Öl über, das sich in der Vorlage beim Erkalten tiefrot färbt, eine Erscheinung, die beim Erwärmen wieder verschwindet. Die Ausbeute beträgt 84% der berechneten Menge.

4. Abbau von Diallyl-hydrochinon-dimethyläther zu 2.5-Dimethoxy-terephthalsäure:

In die Suspension von 2.18 g Diallyl-hydrochinon-dimethyläther in 50 ccm Wasser werden im Verlaufe von 24 Stunden unter Rühren 17 g fein gepulvertes Kaliumpermanganat eingetragen und jeweils Entfärbung abgewartet. Nach Verlauf von 5 Stunden wird auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem alles Permanganat verbraucht ist, wird vom Braunstein abfiltriert, dieser zweimal mit Wasser ausgekocht, wieder filtriert und die vereinigten Filtrate zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit wenig Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 1.7 g feste Substanz vom Schmelzpunkt 230—240°, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser den Schmelzpunkt 263 bis 265° zeigen. Bei weiterem Umkristallisieren steigt der Schmelzpunkt nicht mehr an, er stimmt mit demjenigen überein, den Neef (58) für die 2.5-Dimethoxy-terephthalsäure angibt, während der Schmelzpunkt der 2.5-Dimethoxy-phthalsäure bei 180 bis 186° (Zers.) liegt. (59) Die Ausbeute beträgt 75% der Theorie.

5. Ozonisation von Diallyl-hydrochinon-dimethyläther:

5.45 g Diallyl-hydrochinon-diallyläther ($^1/_{40}$ Mol) werden in 100 ccm reinem Essigester gelöst und 3.6 Stunden lang mit 1.1%-igem Ozon mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.75 Litern

pro Minute behandelt, wobei 150% der theoretisch notwendigen Ozonmenge durchgeleitet werden. Bei der nachfolgenden Hydrierung mit Anwendung von 0.5 g Katalysator beträgt die Wasserstoff-aufnahme im Verlauf von zwei Stunden 720 ccm, das sind 60% der Theorie. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird mit der Lösung von 5.2 g Natriumbisulfit in 13 ccm Wasser über Nacht auf der Maschine geschüttelt. Da sich die Bisulfitverbindung nicht fest ausscheidet, sondern eine gallertartige Schicht unter dem Essigester bildet, wird im Scheidetrichter von diesem abgetrennt und direkt durch Zusatz von 10.6 g Soda und 3.5 g Hydroxylamin-chlorhydrat, gelöst in 60 ccm Wasser, die Überführung ins Nitril vorgenommen. Nach zweistündigem Schütteln auf der Maschine (längeres Schütteln verbessert die Ausbeute nicht) kann man das fest ausgeschiedene Oxim absaugen. Erhalten werden 2.65 g vom Schmelzpunkt 140—150°, das sind 40% der Theorie. Durch Umkristallisieren aus viel Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 175° und bleibt bei weiterem Umkristallisieren konstant. Zur Analyse wird im Vakuum-Exsikkator zwei Tage lang getrocknet.

Analyse: 4.089 mg Sbst.: 8.66 mg CO_2, 2.45 mg H_2O.
$C_{12}H_{16}O_4N_2$ (252.15) Ber.: C 57.14%; H 6.34%.
Gef.: C 57.76%; H 6.70%.

6. Umwandlung des Oxims ins Nitril:

5 g des oben beschriebenen Oxims werden mit 20 ccm frisch über Natriumacetat im Vakuum destilliertem Essigsäureanhydrid drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Anhydrid wird dann auf dem Wasserbad im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gegossen, mit fester Soda neutralisiert und das Nitril in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein mit Kristallen durchsetztes Öl. Es wird in Methanol unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich 600 mg einer in Nadeln kristallisierenden Substanz aus vom Schmelzpunkt 170—175°, die Ausbeute beträgt 14% der Theorie. Die Substanz wird im Vakuum destilliert, wo sie bei 195—200°/12 mm übergeht und nach dem Erstarren den Schmelzpunkt 180—187° zeigt, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol noch auf 194° erhöht werden kann und dann konstant bleibt. Zur Analyse wird die Substanz in der Vakuumtrockenpistole über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 4.101 mg Sbst.: 10.08 mg CO_2, 2.05 mg H_2O.
$C_{12}H_{12}O_2N_2$ (216.03) Ber.: C 66.67%; H 5.56%.
Gef.: C 67.04%; H 5.62%.

Bei einem zweiten Nitril-Ansatz wurde ein Oxim-rohprodukt angewandt, das durch Behandeln der Diallylverbindung mit nur 125% der theoretisch notwendigen Ozonmenge erhalten wurde. Das Behandeln dieses Oxims mit Essigsäureanhydrid ergab aus 1 g eine Nitrilmenge von 0.2 g, die bei der Destillation unter 187 bis 210°/14 mm überging und teilweise in der Vorlage erstarrte. Bei der zweiten Destillation konnte die Hauptmenge bei 187°/14 mm gefaßt werden. Sie erstarrte völlig zu schmalen Blättchen vom Schmelzpunkt 70—71° und schmolz auch nach dem Umkristallisieren aus Methanol konstant bei dieser Temperatur. Wie die Analyse ergibt, war bei dieser Substanz nur eine Allylgruppe der Diallylverbindung vom Ozon angegriffen worden.

Analyse: 3.954 mg Sbst.: 10.27 mg CO_2, 2.65 mg H_2O.
$C_{13}H_{17}O_2N$ (219.14) Ber.: C 71.23%; H 7.71%.
Gef.: C 70.84%; H 7.50%.

7. Verseifung des Dinitrils zur 2.5-Dimethoxy-homoterephthalsäure:

216 mg Dinitril werden mit 1 ccm Äthanol und der Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 1 ccm Wasser so lange unter Rückfluß gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Nach 20 Stunden ist die Reaktion beendet, der Alkohol wird auf dem Wasserbad abgedampft, der Rückstand zur Entfernung etwa noch nicht umgesetzten Nitrils ausgeäthert, und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Säure scheidet sich in schwach bräunlichen Kristallen ab und wird nach zweistündigem Stehen in Eis abgesaugt. Erhalten werden 200 mg, das sind 79% der Theorie. Die Substanz löst sich leicht in Natronlauge und fällt beim Ansäuren wieder aus, in Methanol und Äthanol löst sie sich leicht, dagegen schwer in Äther und Wasser. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes liegt bei 219—220°, er bleibt nach zweimaligem Umkristallisieren der Säure aus Methanol bei 226° konstant. Die Kristalle aus Methanol sind farblose Blättchen, sie werden zur Analyse über P_2O_5 im Vakuum zwei Stunden bei 100° getrocknet.

Analyse: 20.6 mg Sbst.: 42.9 mg CO_2, 9.9 mg H_2O.
Gef.: C 56.80%; H 5.37%.

8. Darstellung von 1.4-Dimethoxy-2.5-phenylen-bisäthylamin.

1 g des oben beschriebenen Dinitrils wird in 100 ccm Eisessig gelöst und innerhalb einer Stunde zur Aufschlämmung von 0.7 g Adams-Katalysator in 40 ccm Eisessig und 4 ccm konzentrierter Schwefelsäure getropft. Dabei werden 500 ccm Wasser-

stoff, das ist die berechnete Menge, aufgenommen. Es wird dann genau so aufgearbeitet wie bei den früheren Nitril-hydrierungen oben beschrieben ist. Man erhält dabei schließlich die aminhaltige Ätherlösung, die getrocknet wird. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleiben 210 mg einer festen, in schönen Nadeln kristallisierenden Substanz vom Schmelzpunkt 49°. Die Ausbeute beträgt 20% der Theorie.

Darstellung des Pikrates:

Eine kleine Menge des Diamins wird in Äher gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Es bildet sich sofort ein gelber Niederschlag, der nach zweistündigem Stehen abgesaugt wird. Der Schmelzpunkt des Roh-pikrates liegt bei 200°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol bleibt der Schmelzpunkt konstant bei 253°. Zur Analyse wird das in rhombischen Prismen kristallisierende Pikrat zwei Stunden im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 4.812 mg Sbst.: 7.505 mg CO_2, 1.750 mg H_2O.
$C_{24}H_{26}O_{16}N_8$ (682.22) Ber.: C 42.21%; H 3.84%.
Gef.: C 42.53%; H 4.07%.

Darstellung des Chlorhydrates:

Eine kleine Menge Diamin wird in Äther gelöst und in die Lösung wird unter Eiskühlung Salzsäure-gas eingeleitet. Es fällt ein fast weißes Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 255—257° aus, das stark hygroskopisch ist.

Darstellung der Benzoylverbindung:

Eine kleine Menge des Diamins wird in einem Schliffröhrchen mit Natronlauge und einem geringen Überschuß an Benzoylchlorid versetzt und geschüttelt, bis die alkalische Lösung nicht mehr nach Benzoylchlorid riecht. Die ausgeschiedene Benzoylverbindung ist eine graue Substanz, die bei 187—190° schmilzt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol, wobei die Substanz in Form schöner farbloser Prismen erhalten wird, steigt der Schmelzpunkt auf 201° und bleibt bei wiederholtem Umkristallisieren dort konstant. Zur Analyse wird im Vakuum über P_2O_5 bei 78° zwei Stunden getrocknet.

Analyse: 4.534 mg Sbst.: 11.970 mg CO_2, 2.620 mg H_2O.
$C_{26}H_{28}O_4N_2$ (432.23) Ber.: C 72.18%; H 6.52%.
Gef.: C 72.00%; H 6.46%.

Tabelle II.

No.	Menge Sbst. in Mol	Konz. ccm Eg. pr. Mol	Temp.	% Ozon	Ozon-Menge	H_2-Aufn.	Menge Bisulf.vbdg.	Menge Oxim	Säure Rückst. Ausgangsm.
80	3/200	2000	—18°	0.9	120%	83%	28%	19%	S. 5% R. 24%
83	3/40	1000	„	0.9	120%	84%	7%	12%	S. 5%
94	1/10	2000	„	1.2	125%	53%	gallertig	12%	S. 3% R. 23% A. 8%
95	3/20	1600	„	1.2	125%	69%	„	fest 5% ölg. 13%	—
96	3/20	1600	„	1.2	125%	52%	„	ö. 14%	—
100	1/6	1500	„	1.2	150%	34%	„	f. 37%	S. 3% R. 27%
100 a	1/6	1500	„	1.2	125%	32%	„	ö. 19% f. 2.5%	S. 6% R. 32%
202	1/40	4000	„	1.4	175%	76%	„	f. 6.3% ö. 2%	S. 6% R. 32%
203	1/40	4000	„	1.4	150%	82%	„	f. 8% ö. 2%	S. 6% R. 26%
204	1/40	4000	„	1.1	150%	55%	„	f. 38% ö. 2%	S. 7% R. 28%
205	1/20	4000	„	1.1	150%	50%	„	f. 21% ö. 1%	S. 10% R. 36%

E. Darstellung einiger Oxyphenyl-acetaldehyde.

1. Darstellung von o-Methoxy-phenylacetaldehyd:

a.) durch katalytische Spaltung des Ozonids.

14.8 g o-Methoxy-allylbenzol ($^1/_{10}$ Mol) werden in 200 ccm reinem Essigester gelöst und bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.75 Litern pro Minute mit 1.2%-igem Ozon $5^1/_2$ Stunden lang ozonisiert, wobei 125% der theoretisch notwendigen Ozonmenge durchgeleitet werden. Anschließend wird unter Anwendung von 0.3 g Katalysator hydriert. Die Wasserstoff-aufnahme beträgt

1800 ccm, das sind 75% der Theorie. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird mit 4 g frisch gefälltem Calciumcarbonat und 4 ccm Wasser geschüttelt, zum Entfernen etwa gebildeter Säure. Nach vierstündigem Schütteln wird filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester bei 25° im Vakuum abgedampft. Der Rückstand, der schwach gelb gefärbt ist, wird im Vakuum destilliert. Bei 114—116°/14 mm (52) gehen 10.6 g eines farblosen Öls über. Die Ausbeute beträgt 71% der Theorie. Mit Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat erhält man aus dem Aldehyd sein Oxim vom Schmelzpunkt 94° (52).

b. durch Spaltung des Ozonids mit Zinkstaub und Eisessig.

14.8 g o-Methoxy-allylbenzol werden, genau wie oben beschrieben, ozonisiert. Dann wird der Essigester im Vakuum bei 20° abgedampft, der ozonidhaltige Rückstand mit 250 ccm absolutem Äther aufgenommen und durch Zusatz von 44.4 g Eisessig und 88.8 g Zinkstaub (der allmählich zugegeben wird) unter Schütteln und gutem Kühlen reduziert. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird vom Zinkstaub abgesaugt, dieser gut ausgewaschen und die vereinigten Filtrate mit 75 g frisch gefälltem Calciumcarbonat und 150 ccm Wasser versetzt und zwei Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wird filtriert, die Ätherlösung abgetrennt, getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 114—115°/13 mm gehen 9.7 g eines wasserklaren Öls über, das mit Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat das bekannte Oxim vom Schmelzpunkt 94—95° gibt (52). Die Ausbeute an freiem Aldehyd beträgt 65% der Theorie.

2. Darstellung von o-Oxy-phenylacetaldehyd:

13.4 g o-Oxy-allylbenzol ($^1/_{10}$ Mol) werden in 100 ccm reinem Essigester gelöst und mit 1.1%-igem Ozon 6 Stunden lang bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.75 Litern pro Minute behandelt, wobei 125% der theoretisch notwendigen Ozonmenge zur Anwendung gelangen. Bei der anschließenden katalytischen Hydrierung beträgt die Wasserstoff-aufnahme 2050 ccm, das sind 85% der Theorie. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator (die Hydrierung ist im Verlauf von 2 Stunden beendet) wird mit der Lösung von 10.4 g Natriumbisulfit in 26 ccm Wasser über Nacht auf der Maschine geschüttelt, wobei sich die Bisulfitverbindung des o-Oxy-phenylacetaldehyds in weißen glänzenden Blättchen abscheidet. Sie wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Erhalten werden 19.4 g, das sind 81% der Theorie.

Zur Gewinnung des freien Aldehyds werden 2 g der Bisulfitverbindung mit 5 ccm 2n-Schwefelsäure fünf Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt, wobei schwache Gelbfärbung eintritt. Nach dem Abkühlen wird erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Als Rückstand bleiben 0.6 g Aldehyd, das sind 54% der Theorie. Die Vakuumdestillation des Aldehyds ist zu seiner weiteren Reinigung wenig geeignet, da hierbei weitgehende Verharzung eintritt. Im Hochvakuum geht die Substanz bei 94°/2 mm als farbloses Öl von angenehmem Geruch über, doch bleibt auch hierbei viel Harz als Rückstand.

Darstellung des p-Nitro-phenylhydrazons.

Eine kleine Menge des Aldehyds wird mit wenigen Tropfen einer essigsauren Lösung von p-Nitro-phenylhydrazin versetzt. Es bildet sich zunächst ein klebriges braunes Öl, das aber bald erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das braunrot gefärbte p-Nitro-phenylhydrazon des o-Oxy-phenylacetaldehyds bei 148°, in Übereinstimmung mit den Angaben von Rinkes (60).

3. Darstellung von 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetaldehyd:

Durch die Lösung von 21 g Elemizin (18) ($^1/_{10}$ Mol) in 150 ccm reinem Essigester wird ein Strom von 1.1%-igem Ozon mit der Strömungsgeschwindigkeit von 0.75 Litern pro Minute während 5 Stunden durchgeleitet, das sind 150% der Theorie an Ozon. Anschließend wird das Ozonid katalytisch hydriert unter Anwendung von 0.6 g Pd-Katalysator. Die Wasserstoff-aufnahme beträgt in 40 Minuten 1350 ccm, das sind 56% der Theorie. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird mit 12 g frisch gefälltem Calciumcarbonat und 20 ccm Wasser $1^1/_2$ Stunden lang auf der Maschine geschüttelt, filtriert, die Essigesterlösung im Scheidetrichter abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester aus einem Heizbad von 25—30° im Vakuum entfernt. Der hellgelbe Rückstand wird im Vakuum destilliert. Bei 152°/15 mm gehen 7.7 g Elemizin über, bei 175—180°/15 mm gehen 6.5 g des Aldehyds über, das sind 31% der Theorie.

Darstellung des Semicarbazons:

0.5 g Aldehyd werden in wenig Methanol gelöst und mit Semicarbazid-chlorhydrat und Natriumacetat in das Semicarbazon übergeführt. Erhalten werden 0.53 g vom Schmelzpunkt 170°, das sind 90% der Theorie. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser bleibt der Schmelzpunkt konstant bei 191° und stimmt mit den Angaben der Literatur überein (18).

II. Kondensationen unter physiologischen Bedingungen.

A. Tryptamin und Aldehyde.

1. Kondensation von Tryptamin mit Homopiperonal.

a. Darstellung von 3.3'-4'-Methylendioxybenzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

196 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 mmol) und 200 mg Homopiperonal (16) (1.2 mmol) werden in 13 ccm Acetatpuffer (p_H=5.2) gegeben und im Thermostaten bei 25° aufbewahrt. Nach einer Woche wird durch Ausschütteln mit Äther der nicht umgesetzte Aldehyd entfernt und die wässrige Lösung soda-alkalisch gemacht. Die Base scheidet sich in weißen Flocken ab, wird abgesaugt und getrocknet. Erhalten werden 19 mg, das sind 5% der Theorie, vom Schmp. 105—106°.

b. Darstellung des Chlorhydrates von 3.3'-4'-Methylendioxybenzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

19 mg Base werden in wenig Methanol gelöst, in diese Lösung wird unter Eiskühlung Salzsäure-gas eingeleitet. Es fällt sofort ein weißes Chlorhydrat aus vom Schmp. 273°, erhalten werden 19 mg, das sind 89% der Theorie. Zur Analyse wird aus Alkohol umkristallisiert, der Schmp. bleibt konstant bei 273°, Prismen, dann wird im Vakuum über P_2O_5 bei 120° zwei Stunden getrocknet.

Analyse: 3.712 mg Sbst.: 9.10 mg CO_2, 1.85 mg H_2O.
$C_{19}H_{19}O_2N_2Cl$ (342.63) Ber.: C 66.55%; H 5.59%.
Gef.: C 66.86%; H 5.58%.

c. Kondensation von Tryptamin mit Homopiperonal unter Anwendung von Phosphatpuffer:

196 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 mmol) und 200 mg Homopiperonal (1.2 mmol) werden in 13 ccm Phosphatpuffer (p_H=6.2) gegeben und im Thermostaten bei 25° aufbewahrt. Es fällt das Phosphorsalz der Base aus, das nach einer Woche abgesaugt wird. Es wird in heißem Wasser gelöst und mit Sodalösung veretzt, worauf sich die freie Base in Flocken abscheidet. Sie wird nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und getrocknet.

Erhalten werden 52 mg, das sind 15% der Theorie, vom Schmp. 104—106°.

2. Kondensation von Tryptamin mit 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetaldehyd:

a. Darstellung von 3.3'-4'-5'-Trimethoxy-benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

200 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 mmol) und 420 mg 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetaldehyd (2 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=3.8) gegeben und bei 25° im Thermostaten aufbewahrt. Nach 10 Tagen wird der nicht umgesetzte Aldehyd durch Ausschütteln mit Äther entfernt und die wässrige Lösung sodaalkalisch gemacht. Das Kondensationsprodukt scheidet sich in Form schwach gelber Flocken aus und wird nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und getrocknet. Erhalten werden 70 mg, das sind 20% der Theorie vom Schmp. 60—63°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ligroin bleibt der Schmp. bei 73°, hellgelbe Prismen. Werden diese noch zweimal aus Methanol Wasser umkristallisiert, so steigt der Schmp. auf 84° und bleibt konstant. Der Mischschmelzpunkt mit dem Kondensat aus Tryptamin-chlorhydrat und 3.4.5-Trimethoxy-phenyl-brenztraubensäure, das decarboxyliert und in die freie Base übergeführt worden ist, (Schmp. 84°) liegt bei 83—84°.

b. Untersuchung der p_H-Abhängigkeit der Kondensation von Tryptamin mit 3.4.5-Trimethoxy-phenylacetaldehyd:

Tabelle III.

T.	Angew. Menge Tryptamin-HCl	Aldehyd	p_H	Mol Tr.-HCl pro L. Lösg.	Ausbeute nach 10 Tagen	
25°	200 mg	420 mg	3.8	0.1	70 mg	20%
25°	200 mg	420 mg	4.6	0.1	21 mg	6%
25°	200 mg	420 mg	5.2	0.1	—	—
25°	200 mg	420 mg	6.2	0.1	52 mg	16%

3. Kondensation von Tryptamin mit Benzaldehyd.

a. Darstellung von 3-Phenyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

1 ccm frisch im CO_2-Strom destillierter Benzaldehyd, das sind 1.057 g (10 mmol) und 1 g Tryptamin-chlorhydrat (5 mmol) werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H—5.4) gegeben und bei 37° im Thermostaten aufbewahrt. Am Boden befindet sich ein Öl, dar-

über eine hellgelbe Lösung. Nach einer Woche ist das Öl mit Kristallen durchsetzt. Durch Ausäthern wird der noch vorhandene Benzaldehyd und die entstandene Benzoesäure entfernt. Die Gesamtmenge des auf diese Weise zurückgewonnenen Aldehyds beträgt 713 mg. Aus der wässrigen Lösung wird das Kondensationsprodukt durch Zusatz von Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion gefällt. Es werden 579 mg erhalten, das sind 48% der Theorie vom Schmp. 158—160°. Die Substanz löst sich leicht in Methanol, Äthanol, schwer in Chloroform; sie ist unlöslich in Äther, Aceton, Essigester, Petroläther 60°, Benzol, Wasser. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bleibt der Schmp. konstant bei 172°. Die Substanz kristallisiert in schönen Prismen. Zur Analyse wird 2 Stunden im Vakuum über P_2O_5 bei 80° getrocknet.

Analyse: 3.876 mg Sbst.: 11.650 mg CO_2, 2.220 mg H_2O.
$C_{17}H_{16}N_2$ (248.15) Ber.: C 82.16%; H 6.50%.
Gef.: C 81.98%; H 6.41.%

b. Darstellung von 3-Phenyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat:

150 mg des oben dargestellten Kondensationsproduktes werden in 5 ccm Methanol gelöst, und in diese Lösung wird unter Eiskühlung Salzsäure-gas eingeleitet. Das sofort ausfallende Chlorhydrat wird abgesaugt und getrocknet. Erhalten werden 150 mg, das sind 93% der Theorie, vom Schmp. 245°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bleibt der Schmp. konstant bei 253°, lange flache Nadeln. Zur Analyse wird drei Stunden im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 29.6 mg Sbst.: 77.5 mg CO_2, 15.4 mg H_2O.
$C_{17}H_{17}N_2Cl$ (284.61) Ber.: C 71.65%; H 6.02%.
Gef.: C 71.42%; H 5.82%.

4. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Salicyl-aldehyd:

250 mg Tryptamin-chlorhydrat ($1^1/_4$ mmol) und 575 mg Salicylaldehyd ($4^1/_2$ mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gegeben und im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Es entsteht eine hellgelbe Lösung mit einem Öl am Boden. Nach 8 Wochen wird der unverbrauchte Aldehyd durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Erhalten werden 503 mg Öl, das sind 84% der Theorie. Das Öl wird durch Überführen in das Oxim vom Schmp. 57° als Salicyl-aldehyd identifiziert. Es werden 412 mg Oxim erhalten aus 503 mg Öl, das sind 73% der Theorie.

5. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit p-Oxy-benzaldehyd:

500 mg Tryptamin-chlorhydrat (2.5 mmol) und 305 mg p-Oxy-benzaldehyd (2.5 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Nach 2 Wochen wird der unverbrauchte Aldehyd durch Ausschütteln mit Äther zurückgewonnen. Es werden 250 mg vom Schmp. 110 bis 111° erhalten, das sind 88% der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmp. auf 115—116°, und der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigt keine Depression.

6. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Piperonal:

1 g Tryptamin-chlorhydrat (5 mmol) und 750 mg Piperonal (5 mmol) werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gegeben und bei 37° im Thermostaten aufbewahrt. Es bildet sich eine hellgelbe Lösung, am Boden erscheinen wenig dunkle Öltropfen. Nach 6 Wochen wird mit 5 ccm verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert, um das nicht umgesetzte Piperonal zurückzugewinnen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 675 mg, das sind 90% der Theorie, an unverändertem Piperonal vom Schmp. 36—37°, charakterisiert durch das in Nadeln kristallisierende Phenylhydrazon vom Schmp. 105—106°. Der Mischschmelzpunkt dieses Phenylhydrazons mit dem aus Piperonal hergestellten gibt keine Depression. Aus der wässrigen Lösung können durch Zusatz von Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion 450 mg Tryptamin, das sind 55% der Theorie, zurückgewonnen werden.

7. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Vanillin:

1 g Tryptamin-chlorhydrat (5 mmol) und 755 mg Vanillin (5 mmol) werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und bei 37° im Thermostaten aufbewahrt. Es entsteht eine gelbe Lösung, die sich nach 10 Tagen dunkel färbt. Nach 6 Wochen wird das nicht umgesetzte Vanillin durch Ausschütteln mit Äther zurückgewonnen, erhalten werden 651 mg vom Schmp. 78—80° das sind 86% der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser bleibt der Schmp. bei 80° konstant und der Mischschmelzpunkt mit Vanillin gibt keine Depression. Außerdem wird das Oxim vom Schmp. 121° dargestellt.

Aus der wässrigen Lösung werden auf Zusatz von Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion 400 mg Tryptamin gewonnen, das sind 48% der Theorie.

8. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Furfurol:

250 mg Tryptamin-chlorhydrat (1.25 mmol) und 580 mg Furfurol (6 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gegeben und im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Es entsteht ein dunkles Öl und eine darüberstehende orangegelbe Flüssigkeit. Nach 6 Wochen wird filtriert und soda-alkalisch gemacht. Es tritt sofort ein gelber, flockiger Niederschlag auf, der nach 5-tägigem Stehen abgesaugt und getrocknet wird. Erhalten werden 27 mg vom Schmp. 115—120°, das sind 10% der Theorie. Durch Lösen der Substanz in Aceton und Fällen mit Petroläther 60° steigt der Schmp. auf 122° und bleibt konstant, die Substanz kristallisiert in goldgelben Drusen, aus denen Prismen wachsen. Der Versuch, ein Chlorhydrat herzustellen, gelingt nicht. Als nach 4 Wochen versucht wird, die Hauptmenge umzukristallisieren, erscheint eine braune, amorphe Substanz vom Schmp. 290—300°.

9. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Glyoxal:

250 mg Tryptamin-chlorhydrat (1.25 mmol) und 42 mg Glyoxal (0.5 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und bei 37° im Thermostaten aufbewahrt. Aus der braunen Lösung scheiden sich nach einer Woche Kristalle aus, die nach 6 Wochen abgesaugt und getrocknet werden. Man erhält 70 mg vom Schmp. 200—205° eines schwarzen Pulvers. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser bleibt der Schmp. konstant bei 210°, schwarzes, amorphes Pulver.

Aus dem Filtrat werden auf Zusatz von Soda bis zur alkalischen Reaktion 88 mg Tryptamin zurückgewonnen.

10. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Methylglyoxal:

250 mg Tryptamin-chlorhydrat (1.25 mmol) und 250 mg Methylglyoxal (3.5 mmol) (61) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gegeben und im Thermostaten bei 37° belassen. Es bildet sich eine braune Lösung mit dunklen Kristallen am Boden. Nach 4 Wochen wird abgesaugt und getrocknet. Erhalten werden 179 mg vom Schmp. 190° (Zers.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bleibt der Schmp. konstant bei 219° (Zers.), und die Substanz erweist sich als identisch mit dem Kondensat aus Tryptamin und Brenztraubensäure. Aus dem braunen wässrigen Filtrat, das sich bei Zugabe von Soda bis zur alkalischen Reaktion tiefrot färbt, können 68 mg Tryptamin zurückgewonnen werden.

11. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit d-Glucose:

200 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 mmol) und 600 mg d-Glucose (3.3 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Nach 6 Wochen wird von einer geringen Trübung abfiltriert und das Filtrat soda-alkalisch gemacht. Es entsteht eine gelbe Trübung, nach zwei Stunden ein braunes Öl, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 285 mg Kristalle vom Schmp. 111—112°, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin bei 114—115° schmelzen und als Tryptamin identifiziert werden können.

12. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Citral:

250 mg Tryptamin-chlorhydrat (1.25 mmol) und 443 mg Citral (3 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gegeben und im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Es entsteht eine schwach gelbe Lösung, an der Lösung, an der Wand hängt ein dunkles Öl. Nach 4 Wochen wird die wässrige Lösung abgegossen und soda-alkalisch gemacht. Nach 2-tägigem Stehen erscheinen Kristalle, die sich als Tryptamin erweisen, und zwar werden 177 mg erhalten, das sind 71% der Theorie.

B. Tryptamin und α-Ketonsäuren.

1. Kondensation von Tryptamin mit Brenztraubensäure:

a. Darstellung von 3-Methyl-3-carboxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

1.25 g reine Brenztraubensäure und 450 mg Tryptamin-chlorhydrat werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H=6.2) gelöst und 2 Tage im Thermostaten bei 37° aufbewahrt. Es beginnt sofort die Abscheidung derber Kristalle, die abgesaugt und getrocknet werden. Man erhält 550 mg vom Schmp. 220° (Zers.), das sind 100% der Theorie. Die Substanz löst sich in Ammoniak und kommt beim Verkochen in Prisen wieder. Sie ist schwer löslich in Methanol und Äthanol; unlöslich in Äther, Essigester, Benzol, Wasser. Zur Analyse wird sie aus viel Methanol umkristallisiert. (Lösen, Filtrieren und weitgehendes Einengen des Filtrates). Der Schmp. der in Prismen kristallisierenden Säure bleibt konstant bei 220° (Zers.). Es wird im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 4.302 mg Sbst.: 10.66 mg CO_2, 2.29 mg H_2O.
$C_{13}H_{14}O_2N_2$ (230.10) Ber.: C 67.82%; H 6.08%.
Gef.: C 67.58%; H 5.96%.

b. Darstellung des Methylester-chlorhydrates von 3-Methyl-3-carboxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

760 mg der Säure werden mit 10 ccm Methanol auf dem Wasserbad unter Durchleiten von Salzsäure-gas 2 Stunden lang erwärmt. Es tritt Lösung und Dunkelfärbung ein. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingeengt, bis Kristalle erscheinen, dann stehen gelassen. Nach dem Absaugen und Trocknen werden 400 mg des Ester-chlorhydrates in schönen Prismen vom Schmp. 210—212° erhalten. Beim weiteren Einengen der Mutterlauge werden noch 288 mg erhalten, zusammen also 688 mg, das sind 84% der Theorie. Bei dem Umkristallisieren aus Aethanol steigt der Schmp. auf 265° (Zers.) und bleibt nach erneutem Umkristallisieren konstant. Zur Analyse wird im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 4.938 mg Sbst.: 10.860 mg CO_2, 2.740 mg H_2O.
$C_{14}H_{17}O_2N_2Cl$ (280.61) Ber.: C 59.87%; H 6.10%.
Gef.: C 59.98%; H 6.21%.

c. Darstellung der freien Base aus dem Ester-chlorhydrat:

300 mg des Ester-chlorhydrates werden in heißem Wasser gelöst und nach dem Erkalten mit konz. Ammoniak versetzt. Die Base scheidet sich in schlanken Prismen aus, sie wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 247 mg erhalten, vom Schmp. 128 bis 130°, das sind 95% der Theorie. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50%igem Äthanol bleibt der Schmp. konstant bei 138°. Zur Analyse wird im Vakuum über P_2O_5 bei 60° getrocknet.

Analyse: 4.897 mg Sbst.: 12.305 mg CO_2, 2.920 mg H_2O.
$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (244.24) Ber.: C 68.78%; H 6.60%.
Gef.: C 68.53%; H 6.67%.

d. Untersuchung der p_H-Abhängigkeit der Kondensation von Tryptamin mit Brenztraubensäure:

Tabelle IV.

T.	Angew. Menge Tryptamin-HCl	Angew. Menge Ketonsäure	p_H	Mol Tr.-HCl pro L. Lösg.	Ausbeute nach 2 Tagen	
25°	250 mg	220 mg	3.4	0.25	135 mg	47%
25°	250 mg	220 mg	4.6	0.25	171 mg	59%
25°	250 mg	220 mg	5.2	0.25	194 mg	67%
25°	250 mg	220 mg	6.2	0.25	269 mg	93%

2. Kondensation von Tryptamin mit Phenyl-brenztraubensäure.

a. Darstellung von 3-Benzyl-3-carboxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

820 mg Phenyl-brenztraubensäure (62) (5 mmol) und 1 g Tryptamin-chlorhydrat (5 mmol) werden in 60 ccm Acetatpuffer (p_H=3.8) gelöst und bei 25° im Thermostaten aufbewahrt. Die Lösung färbt sich schwach gelb und nach 3 Tagen erscheint ein starker gelber Niederschlag. Nach 7 Tagen wird abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt schmilzt bei 207—208° (Zers.) Ausbeute: 900 mg, das sind 59% der Theorie. Nach weiteren 6 Tagen werden noch 252 mg erhalten, das sind 16.4% der Theorie. Die Gesamtausbeute beträgt also 75.4% d. Th. Die Substanz löst sich in Ammoniak und kommt beim Verkochen in kleinen Nadeln wieder. Sie ist schwer löslich in Methanol und Äthanol; unlöslich in Äther, Aceton, Essigester, Petroläther 60°, Benzol, Wasser. Zur Reinigung wird die Säure in viel Methanol gelöst, filtriert und bis zum Auftreten einer schwachen Trübung eingeengt. Der Schmp. steigt auf 253° (Zers.) und bleibt hier konstant. Zur Analyse wird 3 Stunden im Vakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

Analyse: 25.5 mg Sbst.: 69.8 mg CO_2, 13.2 mg H_2O.

$C_{19}H_{18}O_2N_2$ (306.16) Ber.: C 74.76%; H 5.92%.
Gef.: C 74.65%; H 5.79%.

b. Darstellung von 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat:

220 mg Rohsäure werden mit 10 ccm Methanol versetzt und auf dem Wasserbad 2 Stunden erwärmt unter Durchleiten von Salzsäure-gas. Es tritt Lösung und Dunkelfärbung ein. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingeengt, bis die ersten Kristalle erscheinen, dann stehen gelassen. Das Chlorhydrat fällt in Nadeln vom Schmp. 262° aus. Erhalten werden 183 mg, das sind 85% der Theorie. Zur Analyse wird zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei der Schmp. bei 263° konstant bleibt; dann wird 3 Stunden im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet. Der Mischschmelzpunkt mit dem von Hahn u. Ludewig (45) dargestellten Kondensat aus Tryptamin und Phenylacetaldehyd zeigt keine Depression.

Analyse: 22.1 mg Sbst.: 58.4 mg CO_2, 12.4 mg H_2O.
34.4 mg Sbst.: 2.85 ccm N_2 (22°, 758 mm).

$C_{18}H_{19}N_2Cl$ (298.62) Ber.: C 72.33%; H 6.41%; N 9.38%.
Gef.: C 72.07%; H 6.28%; N 9.56%.

c. Untersuchung der p_H-Abhängigkeit der Kondensation von Tryptamin mit Phenylbrenztraubensäure.

Tabelle V.

T.	Angew. Trypt.-HCl	Menge Ketonsäure	p_H	Mol Tr.-HCl pro L. Lösg.	Ausbeute nach 7 Tagen		Ausbeute nach 13 Tagen	
5°	250 mg	205 mg	3.8	0.08	225 mg	59%	288 mg	75.4%
5°	250 mg	205 mg	4.1	0.08	75 mg	19%	120 mg	32.0%
5°	250 mg	205 mg	5.2	0.08	43 mg	11%	72 mg	18.5%
5°	250 mg	205 mg	6.2	0.08	191 mg	50%	253 mg	66.1%

3. Kondensation von Tryptamin mit 3.4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure.

a. Darstellung von 3.3'-4'-Methylendioxy-Benzyl-3-carboxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

832 mg 3.4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure (62) (4 mmol) und 800 mg Tryptamin-chlorhydrat (4 mmol) werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H=6.2) gegeben und im Thermostaten bei 25° aufbewahrt. Die Ausgangssäure bleibt anfangs ungelöst, erst nach 5 Tagen sind unter dem Mikroskop keine ihrer Kristalle mehr zu finden. Es entsteht ein derber, schwach gelber Niederschlag, der nach 7-tägigem Stehen abgesaugt und auf Ton getrocknet wird. Erhalten werden 900 mg vom Schmp. 273° (Zers.) die Ausbeute beträgt 64% der Theorie. Das Kondensat löst sich in Ammoniak und kommt beim Verkochen in langen feinen Nadeln wieder; es ist schwer löslich in Methanol, Äthanol; unlöslich in Äther, Aceton, Essigester, Petroläther 60°, Benzol, Wasser. Zur Reinigung wird die Säure 2mal in viel Äthanol gelöst, filtriert, und die Lösung stark eingeengt. Der Schmp. bleibt dann konstant bei 250° (Zers.), feine, weiße Nadeln. Zur Analyse wird 3 Stunden im Vakuum bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

Analyse: 23.2 mg Sbst.: 57.1 mg CO_2, 10.9 mg H_2O.
$C_{20}H_{18}O_4N_2$ (350.16) Ber.: C 67.09%; H 5.18%.
Gef.: C 67.13%; H 5.26%.

b. Darstellung von 3.3'-4'-Methylendioxy-benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat:

431 mg der Säure (etwas gereinigt durch Digerieren mit wenig Alkohol) werden in 10 ccm Methanol gegeben und auf dem

Wasserbad unter Durchleiten von Salzsäure-gas 2 Stunden erwärmt. Es tritt Lösung und Dunkelfärbung ein. Nach einer Stunde beginnt eine Ausscheidung von Kristallen; nach beendeter Reaktion wird abgesaugt und getrocknet, man erhält 370 mg vom Schmp. 266° (Zers.), das sind 88% der Theorie. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus viel Methanol bleibt der Schmp. konstant bei 268° (Zers.), Prismen. Zur Analyse wird über P_2O_5 im Vakuum bei 100° drei Stunden getrocknet.

Analyse: 5.009 mg Sbst.: 12.240 mg CO_2, 2.510 mg H_2O.
$C_{19}H_{19}O_2N_2Cl$ (342.63) Ber.: C 66.55%; H 5.59%.
Gef.: C 66.64%; H 5.61%.

c. Darstellung der freien Base aus dem Chlorhydrat:

Wenig Chlorhydrat wird in heißem Wasser gelöst und nach dem Erkalten mit Ammoniak versetzt. Die Base scheidet sich in Form von zusammengewachsenen Prismen ab vom Schmp. 107°. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bleibt der Schmp. konstant bei 107°. Zur Analyse wird im Vakuum über P_2O_5 bei 50° zwei Stunden getrocknet.

Analyse: 4.568 mg Sbst.: 12.48 mg CO_2, 2.45 mg H_2O.
$C_{19}H_{18}O_2N_2$ (306.16) Ber.: C 74.47%; H 5.92%.
Gef.: C 74.51%; H 6.00%.

d. Untersuchung der p_H-Abhängigkeit der Kondensation von Tryptamin mit 3.4-Methylendioxy-phenyl-brenztraubensäure:

Tabelle VI.

T.	Angew. Menge Tryptamin-HCl	Angew. Menge Ketonsäure	p_H	Mol Tr.-HCl pro L. Lösg.	Ausbeute nach 7 Tagen
25°	196 mg	208 mg	3.8	0.10	noch Ausgangsre.
25°	196 mg	208 mg	4.6	0.10	206 mg 59%
25°	196 mg	208 mg	5.3	0.10	213 mg 61%
25°	196 mg	208 mg	6.2	0.10	221 mg 64%

4. Kondensation von Tryptamin mit 3.4.5-Trimethoxy-phenyl-brenztraubensäure.

a. Darstellung von 3.4.5-Trimethoxy-phenyl-brenztraubensäure.

Die Darstellung dieser Säure erfolgt im wesentlichen nach der Vorschrift von Kropp u. Decker (62). Nur wird nach Hahn u. Mitarbeiter (63) zur Abtrennung der Benzoesäure nicht die

Wasserdampfdestillation benutzt, sondern nach der Spaltung des Azlactons wird die alkalische Lösung vorsichtig lakmussauer gemacht, wobei die Benzoesäure ausfällt und abgesaugt werden kann. Das Filtrat wird dann kongo-sauer gemacht, und die sich ölig abscheidende Ketonsäure in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein hellgelbes Pulver vom Schmp. 150—155°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bleibt der Schmp. bei 168° konstant (64), die Säure kristallisiert in schmalen Blättchen. Die Ausbeute beträgt 49% der Theorie.

b. Darstellung von 3.3'-4'-5'-Trimethoxy-benzyl-3-carboxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin:

196 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 mmol) und 254 mg 3. 4. 5-Trimethoxy-phenyl-brenztraubensäure (1 mmol) werden in 10 ccm Acetatpuffer (p_H=5.3) gegeben und im Thermostaten bei 25° stehen gelassen. Die Ketonsäure geht nach einiger Zeit in Lösung, und bald beginnt die Abscheidung des Kondensationsproduktes. Nach 7 Tagen wird abgesaugt und getrocknet. Es werden 148 mg vom Schmp. 195—196° erhalten, das sind 37% der Theorie. Nach weiteren 4 Tagen werden noch 23 mg erhalten, insgesamt also 171 mg, das sind 43% der Theorie. Die Substanz löst sich schwer in Äther, Äthanol, Benzol. Sie löst sich in Ammoniak und kommt beim Verkochen in Nadeln wieder. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol, worin die Säure ziemlich löslich ist, bleibt der Schmp. konstant bei 191°, schöne flache Nadeln. Zur Analyse wird zwei Stunden im Vakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.

Analyse: 4.812 mg Sbst.: 11.73 mg CO_2, 2.59 mg H_2O.
$C_{22}H_{24}O_5N_2$ (396.21) Ber.: C 66.64%; H 6.12%.
Gef.: C 66.48%; H 6.02%.

c. Darstellung von 3.3'-4'-5'-Trimethoxy-benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

200 mg Säure werden in 3 ccm Methanol gegeben und unter Einleiten von Salzsäure-gas 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Es tritt Lösung und Dunkelfärbung ein. Dann wird der Alkohol im Vakuum entfernt bis auf etwa ½ ccm und längere Zeit in Eiskühlung stehen gelassen. Es tritt kein Niederschlag auf. Deshalb wird mit etwas Wasser angerieben, ohne daß dabei das schwer lösliche Chlorhydrat völlig in Lösung geht und mit Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt. Sie scheidet sich in fast weißen Flocken ab, wird nach dem Stehen über Nacht abgesaugt

und getrocknet. Es werden erhalten: 130 mg vom Schmp. 80 bis 85°, das sind 73% der Theorie. Die Base ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Salzsäure, (beim Versetzen der salzsauren Lösung mit Ammoniak fällt sie wieder aus). In Äther ist sie schwer löslich. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bleibt der Schmp. bei 83° konstant. Zur Analyse wird im Vakuum über P_2O_5 zwei Stunden lang getrocknet.

Analyse: 5.079 mg Sbst.: 12.815 mg CO_2, 3.010 mg H_2O.
$C_{21}H_{24}O_3N_2$ (352.21) Ber.: C 71.54%; H 6.86% für die Base
C 67.28%; H 6.38% für den Ester
Gef.: C 68.81%; H 6.63%.

Das gleiche Produkt wird noch dreimal auf dieselbe Weise gereinigt, wobei der Schmp. auf 85° steigt, kleine Prismen. Das Reinigungsverfahren ist mit großen Verlusten verbunden.

Analyse: 3.586 mg Sbst.: 9.38 mg CO_2, 2.17 mg H_2O.
$C_{21}H_{24}O_3N_2$ (352.21) Ber.: C 71.54%; H 6.86% für die Base
Gef.: C 71.34%; H 6.77%.

d. Untersuchung der p_H-Abhängigkeit der Kondensation von Tryptamin mit 3.4.5-Trimethoxy-phenyl-brenztraubensäure:

Tabelle VII.

T.	Angew. Menge Trypt.-HCl	Angew. Menge Ketonsäure	p_H	Mol Tr.-HCl pro L. Lösg.	Ausbeute nach 7 Tagen		Ausbeute nach 11 Tagen	
25°	196 mg	254 mg	3.8	0.1	noch Ausgangsäure vorhand.			
25°	196 mg	254 mg	4.4	0.1	102 mg	25.7%	128 mg	32.2%
25°	196 mg	254 mg	5.3	0.1	148 mg	37.3%	171 mg	43.1%
25°	196 mg	254 mg	6.2	0.1	115 mg	29.0%	141 mg	35.5%
25°	141 mg	183 mg	5.2	0.2	25 mg	9.0%		
25°	141 mg	183 mg	5.3	0.2	118 mg	41.1%		
25°	141 mg	183 mg	5.4	0.2	37 mg	13.0%		

5. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Phenyl-glyoxylsäure:

113 mg Phenyl-glyoxylsäure (65) und 150 mg Tryptaminchlorhydrat (äquimolare Mengen) werden in 5 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und bei 25° im Thermostaten aufbewahrt. Es ist eine schwach gelb gefärbte, gering getrübte Lösung. Nach neun Tagen wird von der geringfügigen Trübung abfiltriert und das wässrige Filtrat ausgeäthert. Aus der Ätherlösung werden 95 mg, das sind 84%, einer in Nadelbüscheln kristallisierenden Substanz vom Schmp. 59° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus wenig

Äther steigt der Schmp. auf 64—65°, und die Substanz erweist sich als identisch mit Phenyl-glyoxylsäure. Der Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssäure gibt keine Depression.

6. Versuch der Kondensation von Tryptamin mit Trimethyl-benztraubensäure:

520 mg Trimethyl-brenztraubensäure (66) (4 mmol) und 800 mg Tryptamin-chlorhydrat (4 mmol) werden in 40 ccm Acetatpuffer (p_H=5.4) gelöst und bei 25° im Thermostaten belassen. Nach 4 Wochen ist kein Niederschlag erschienen, die Lösung ist gelbbraun gefärbt. Es wird von einer schwachen Trübung abfiltriert und mit 800 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein öliger Rückstand von 40 mg, der den Geruch von Trimethyl-brenztraubensäure aufweist. Die wässrige Lösung wird nach dem Ansäuern mit 3 ccm konz. Salzsäure im Soxleth weiter mit Äther extrahiert, es werden auf diese Weise noch 397 mg des gleichen Öls erhalten, zusammen 437 mg, das sind 84% der Theorie. Durch Überführen in das Phenylhydrazon vom Schmp. 152° kann das Öl als Trimethyl-brenztraubensäure identifiziert werden. 417 mg Öl ergeben 599 mg Phenylhydrazon, das sind 85% der Theorie, vom Schmp. 145°, beim Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. auf 152°, hellgelbe Nadeln. Der Mischschmelzpunkt dieses Phenylhydrazons mit dem aus Trimethyl-brenztraubensäure hergestellten zeigt keine Depression.

Aus der wässrigen Lösung kann durch Zusatz von Soda bis zur alkalischen Reaktion 200 mg Tryptamin erhalten werden, das sind 30% der Theorie.

Literatur-Verzeichnis.

1) Winterstein u. Trier, Die Alkaloide, Berlin 1910, St. 307
2) Robinson, Journ. chem. Soc. London 111, 894 (1917)
3) Barger, IX. Congreso Internacional de Quimica Pura y Aplicida, Conferencias de Introduccion, Madrid 1934, S. 177
4) Robinson, Journ. chem. Soc. London 111, 876 (1917)
5) Seekamp, A. 278, 374 (1893)
6) v. Lippmann, B. 26, 3057 (1893)
7) Pictet u. Spengler, B. 44, 2030 (1911)
8) Späth u. Berger, B. 63, 2100 (1930)
9) Freundlich, B. 63, A 60 (1930)
10) Mannich, A. 518, 1 (1935)
11) Schöpf u. Lehmann, A. 497, 1 (1932)
12) Schöpf u. Lehmann, A. 497, 7 (1932)
13) Schöpf u. Lehmann, A. 518, 1 (1935)
14) Robinson, Journ. chem. Soc. London 111, 762 (1917)
15) Schöpf u. Bayerle, A. 513, 190 (1934)
16) Hahn u. Schales, B. 68, 24 (1935)
17) Späth u. Kuffner, B. 68, 496 (1935)
18) Hahn u. Waßmuth, B. 67, 696 (1934)
19) Slotta u. Heller, B. 63, 3029 (1930)
20) Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. 269, 70 (1931)
21) Albert, B. 48, 471 (1915)
22) Slotta u. Szyska, Journal prakt. Chemie II, 137 (1933)
23) Schales, B. 68, 1579 (1935)
24) Biechler u. Napieralsky, B. 26, 1903 (1893)
25) Houben, Chem. Zeitg. 29, 667 (1905)
26) Wood u. Comley, C 1924 I 418
27) Rosenmund u. Dornsaft, B. 52, 1740 (1919)
28) Mannich u. Jacobsohn, B. 43, 195 (1910)
29) Claisen, B. 38, 701 (1905)
30) Diss. H. Kühn, Frankfurt a. Main, 1935
31) I. G. Patent, C 1932 II 2747
32) Harries u. Adams, B. 49, 1030 (1916)
33) G. Fischer u. Mitarbeiter, B. 65, 1467 (1932)
34) Busch u. Stöwe, B. 49, 1064 (1916)
35) Wieland, Konz u. Mittasch, A. 513, 1 (934)

36) Barger u. Scholz, Helv. 16, 1343 (1933)
37) Hahn, Kappes u. Ludewig, B. 67, 686 (1934)
38) Späth u. Pikl, B. 62, 2244 (1929)
39) Sasaki, Biochem. Journ. 2, 251 (1923)
40) Manske u. Robinson, Journ. chem. Soc. London, 131, 240 (1927)
41) Robinson, Journ. chem. Soc. London 115, 970 (1919)
42) Fortès u. Thivolle, Comptes rend. de l'Acad. 191, 1088, 1395 (1930)
43) Späth u. Lederer, B. 63, 1201 (1930)
44) Akabori u. Saito, B. 63, 2245 (1930)
45) Hahn u. Ludewig, B. 67, 2031 (1934)
46) Hahn u. Mitarbeiter, A. 520, 107 (1935)
47) Pschorr, Wolfes u. Buckow, B. 33, 171 (1900)
48) Adams u. Shriner, Journ. Amer. chem. Soc. 45, 2171 (1923)
49) Rosenmund, B. 42, 4782 (1909)
50) Claisen u. Eisleb, A. 418, 78 (1919)
51) Claisen u. Eisleb, A. 418, 82 (1919)
52) Weerman, Rec. 37, 8 (1918)
53) Rae u. Hopkins, C 1932 II 3874
54) Shoesmith u. Connor, Journ. chem. Soc. London 1927, 2230
55) Slotta u. Heller, B. 63, 3037 (1930)
56) Claisen u. Eisleb, A. 418, 90 (1910)
57) Hahn u. Stenner, Ztschr. physiol. Chemie, 181, 88 (1929)
58) Neef, A. 258, 299 (1890)
59) Perkin u. Weizmann, Journ. chem. Soc. London 89, 1658, (1906)
60) Rinkes, Rec. 45, 823 (1926)
61) Hahn u. Schales, B. 67, 1822 (1934)
62) Kropp u. Decker, B. 42, 1184 (1909)
63) Hahn u. Mitarbeiter, A. 520, 122 (1935)
64) Mauthner, B. 41, 3663 (1908)
65) Claus u. Neukranz, Journ. prakt. Chemie II, 44, 81 (1891)
66) Glücksmann, Mon. 10, 664 (1889).

Vorliegende Promotionsarbeit wurde im November 1933 begonnen und fand im Juli 1935 ihren Abschluß. Meinem verehrten Lehrer, Herrn Priv. Doz. Dr. Georg Hahn, sage ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seine jederzeit gern gegebenen Ratschläge meinen herzlichen Dank.

Lebenslauf.

Ich, Liese Baerwald, wurde am 17. August 1909 als Tochter des verstorbenen Rechtsanwalts und Notars Dr. Eduard Baerwald und seiner Ehefrau Paula geb. Friedheim in Frankfurt am Main geboren. Von Ostern 1916 bis Ostern 1919 besuchte ich die Elisabethenschule in Frankfurt und trat dann in die Viktoria-Oberrealschule daselbst ein, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Von Herbst 1929 bis Herbst 1930 genoß ich eine Ausbildung als chemische Laborantin an der Chemieschule von Dr. Vogtherr in Berlin. Vom Beginn des Wintersemesters 1930/31 an widmete ich mich dem Studium der Chemie an der Universität Frankfurt am Main. Dort bestand ich im Mai 1932 die erste, im Juli 1933 die zweite chemische Verbandsprüfung. Vorliegende Arbeit wurde im November 1933 im Institut für Organische Chemie der Universität unter Leitung von Herrn Dozenten Dr. Georg Hahn begonnen und fand im Juli 1935 ihren Abschluß. Meine akademischen Lehrer waren: Bonhoeffer, Borsche, v. Braun, Fraenkel, F. Hahn, G. Hahn, Klieneberger, Küster, Laibach, Magnus, Meißner, Overbeck, A. Schmidt, R. Schwarz und Wachsmuth. Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet.